

EFEKT PLACEBO A SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Marek Tomaszewski^{1,2}, Anna Ślifirczyk², Przemysław Wawryniuk²,
Grażyna Olchowik^{2,3}, Monika Tomaszewska⁴

¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

³Zakład Biofizyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴I Zakład Radiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Tomaszewski M., Ślifirczyk A., Wawryniuk P., Olchowik G., Tomaszewska M. (2013), *Efekt placebo a skuteczność leczenia*. Człowiek i Zdrowie, 4 (VII), s. 30-40

Streszczenie: Placebo jest zjawiskiem interdyscyplinarnym definiowanym obecnie jako nieaktywna farmakologicznie substancja lub zabieg, który nie posiada odpowiednich właściwości leczniczych. Mimo braku swojego czynnika, stosowanie placebo przynosi pozytywne biologiczne skutki na organizm żywy. Pacjenci, którzy je przyjmują zgłaszają poprawę stanu zdrowia, uśmierzanie bólu oraz skrócenie czasu choroby. Poniższy artykuł zawiera aktualny stan wiedzy dotyczący właściwości, mechanizmów kontroli oraz skutków placebo.

Słowa kluczowe: placebo, regresja do średniej, ślepa próba, pozytywne oczekiwania.

Wstęp

Słowo „placebo” pochodzi od łacińskiego czasownika „*placere*”, które oznacza: zadowalać, podobać się (Korpatny, 2010). W medycznym kontekście pojawiło się ono w 1785 roku za sprawą słownika *New Medical Dictionary* i było definiowane jako: pospolita, banalna metoda leczenia lub lekarstwo (Shapiro, 1968). W 1811 roku w *Quincy's Lexicon-Medicum* „placebo” definiowano jako medykament, który ma służyć bardziej zadowoleniu pacjenta, niż przynoszeniu medycznych korzyści (Craen et al., 1999). Można zatem przypuszczać, że słowo „placebo” zostało wówczas sformułowane do określenia świadomych praktyk i środków (krople barwionej wody, proszek z orzechów), stosowanych w tamtym okresie przez lekarzy i uzdrowicieli. Co więcej, istniały spostrzeżenia, że efektywność samego rytuału jest powiązana z inteligencją pacjenta i działa najlepiej na osoby mało inteligentne i neurotyczne.

W efekcie szybkiego rozwoju metodologii badań medycznych, placebo stało się stałym elementem porównawczym w badaniach. Prace medyczne z wykorzystaniem „placebo” można zaobserwować w między innymi w badaniach prowadzonych przez: Franklina w 1784 roku (obalenie zjawiska przepływu życiowej energii przez Franza Mesmera) lub John'a Haygartha w 1801 roku (wykazanie nieefektywności wprowadzania opiłków metalu do organizmu w celach terapeutycznych) (Craen et al., 1999; Beecher, 1955).

Na podstawie piśmiennictwa stwierdza się, że ogromny wkład w zrozumienie zjawiska placebo, miała opublikowana w 1955 roku metaanaliza Henry'ego Beechera zatytułowana *The Powerfull Placebo*. Pomimo zastrzeżeń co do właściwych założeń, praca ta niewątpliwie zwróciła uwagę na praktyczne wykorzystanie placebo, nie tylko w obszarze metodologii badań medycznych, ale także terapiach i leczeniu (Craen et al., 1999; Beecher, 1955).

Dopiero w połowie XX wieku grupa pacjentów leczona placebo, stała się metodologicznym standardem (do tego czasu, skuteczność terapii była szacowana przez grupę ekspertów), a od roku 1970 amerykańskie prawo nałożyło obowiązek testowania skuteczności leków z wykorzystaniem grupy leczonej placebo (Craen et al., 1999).

Obecnie, placebo definiuje się jako nieaktywna farmakologicznie substancja lub zabieg, który nie posiada odpowiednich właściwości leczniczych. Mimo braku swojego czynnika, stosowanie placebo przynosi pozytywne biologiczne skutki na organizmach żywych, a pacjenci, którzy je przyjmują zgłaszają poprawę stanu zdrowia, uśmierzanie bólu oraz skrócenie czasu choroby.

Zdaniem badaczy zjawisko placebo jest zjawiskiem interdyscyplinarnym z pogranicza takich dyscyplin naukowych jak: psychologia, biologia, fizjologia, medycyna i farmakologia. Konsekwencją połączenia się wielu dyscyplin było, pojawienie się różnych propozycji teoretycznych, które po zestawianiu ze sobą tworzą coraz bardziej zrozumiały obraz zjawiska placebo.

Podatność na placebo

Zdaniem Dolińskiej metodolodzy intuicyjnie założyli, że niektóre osoby ze względów osobowościowych, są podatne na placebo w mniejszym bądź większym stopniu. Z drugiej strony, brak wiedzy na temat tego, jakie cechy decydują o większej podatności na działanie placebo i czy w ogóle taka szczególna podatność istnieje jest problematyczna. Z tych powodów, aby móc odpowiedzieć na to pytanie naukowcy wprowadzili tzw. procedurę spłukania placebo (*placebo washout*), która polegała na podaniu placebo na pewien czas, przed właściwym badaniem. Osoby, u których nie wystąpił efekt placebo, kontynuowali dalej badania. Jednak jak wykazały późniejsze obserwacje, procedura ta była zbędnym zabiegiem, która nie poprawiła trafności oszacowania efektywności placebo (Dolińska, 2011).

Najnowsze badania wskazują, że być może kluczem do rozwiązania omawianego problemu jest przejście od profilu psychologiczno-somatycznego pacjenta do poziomu genów. Hall i wsp. w swoich badaniach nad zespołem jelita drażliwego udowodnili, że liczba alleli metioniny w genie val158met jest związana z siłą odpowiedzi na placebo (Hall et al., 2012).

Zdaniem wielu badaczy podawanie nieaktywnej farmakologicznie substancji nie zawsze prowadzi do ujawnienia się efektu placebo. Jest to związane nie tylko z podatnością osobniczą, ale także z chorobą lub dolegliwością, którą próbuje się leczyć (Hrobjartsson and Gotzsche, 2001; Senn, 2004; Finniss et al., 2010).

Najwięcej badań dotyczących placebo opisanych w literaturze dotyczy zagadnień związanych z bólem, który leczono za pomocą nieaktywnych środków już w połowie XX wieku (Dolińska, 2011). Zdaniem innych badaczy placebo okazuje się być wysoce skuteczne w przypadku bólu pooperacyjnego, bólu głowy (Autret et al., 2012) oraz przy zespole jelita drażliwego (Kaptchuk et al. 2010).

Finniss i wsp. (Finniss et al. 2010) twierdzą, że efekt placebo doskonale odnajduje się w takich sytuacjach klinicznych jak: choroba Parkinsona, choroba Alzheimer, lęk, uzależnienia, choroby układu sercowo-naczyniowego, trudności z oddychaniem, poinfekcyjna aktywacja odpornościowa, wydolność fizyczna oraz hormonalna. Dodatkowo, na podstawie innych badań stwierdza się, że efekt placebo zachodzi także w przypadku depresji (Kirsch and Sapirstein, 1998) i w chorobie Huntingtona (Cubo et al., 2012).

Skuteczność placebo w metodologii badań

Według doniesień z piśmiennictwa skuteczność placebo jest uzależniona od wielu czynników, między innymi od: choroby zasadniczej, parametrów samego placebo (rodzaj, sposób podawania, forma, kolor, wielkość, reklama, cena) lub faktu rozpoczęcia lub zakończenia procesu terapeutycznego (Dolińska, 2011; Autret et al., 2012; Barrett et al., 2011; Evans, 1974; de Craen et al., 1996; Branthwaite and Cooper, 1981; Harvard Men's Health Watch, 2008; Benedetti et al., 2004; Levine and Gordon, 1984).

Zdaniem Dolińskiej placebo przybiera różne formy. Może to być: tabletki lub zastrzyk bez aktywnej farmakologicznie substancji, pozorowana operacja (rozcięcie i zaszycie skóry), pseudoterapia, leczenie jedną z metod medycyny alternatywnej, seans z przekazami podprogowymi (Dolińska, 2011).

Niektórzy autorzy są zdania że sposób podawanej substancji ma znaczenie dla efektu placebo. Według dostępnych badań wyższą efektywność w stosunku do preparatów podawanych doustnie wykazują iniekcje, a spostrzegana efektywność zastrzyku wzrasta wraz z jego bolesnością. Z drugiej strony wśród środków doustnych kapsułki oraz płyny wyprzedzają postać tabletkową pod względem skuteczności (Evans, 1974).

Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem stwierdza się, że istotne okazuje się dopasowanie wyglądu medykamentu do jego zastosowania, np.: tabletki (żółte, pomarańczowe lub czerwone) są zwykle utożsamiane ze stymulatorami ośrodkowego układu nerwowego, podczas gdy tabletki (niebieskie i zielone) są kojarzone z preparatami działającymi uspokajająco, relaksująco i usypiająco. Z tego względu ustalenie prostej zależności między wyglądem środka, a jego skutecznością jest niemożliwe ze względu na odmienne oczekiwania i wyobrażenia pacjentów. Jednak wielu badaczy jest zdania, że maksymalny efekt osiąga się przy zastosowaniu: kapsułek barwy białej i żółtej, tabletek w kolorze czerwonym i różowym, płynów o barwie czerwonej, żółtej lub brązowej oraz maści w kolorze zielonym i niebieskim (Dolińska, 2011; Autret et al., 2012; de Craen et al., 1996).

Wyniki badań Autrete'a wskazują, że dawkowanie jest kolejnym czynnikiem, wpływającym na efektywność nie tylko właściwych leków, ale także placebo. Stwierdza się, że pomimo tego, że waga jednej dużej tabletki, i dwóch małych jest identyczna, to większą skuteczność w odczuciu pacjentów zapewnia spożywanie dwóch tabletek (Autret et al., 2012).

Według różnych autorów marka placebo znacząco wpływa na efektywność działania placebo. Na podstawie doniesień z literatury stwierdza się, że gdy placebo jest przedstawiane jako produkt markowy, liczba badanych, którzy obserwowali poprawę stanu zdrowia wzrastała. Dodatkowo, jeśli produkt kosztował więcej niż tańszy jego odpowiednik, pozytywny efekt zgłaszał znacznie większy odsetek badanych (Branthwaite and Cooper, 1981; Harvard Men's Health Watch, 2008).

Jak wykazują wyniki dostępnych badań, oprócz parametrów środka, ogromną rolę w wielkości zachodzącego efektu placebo odgrywa fakt rozpoczęcia lub zakończenia leczenia. Badania wykazują, że skuteczność leczenia jest tym wyższa, im pacjent jest bardziej świadomy rozpoczęcia leczenia, a ilość środka potrzebna do wywołania takiego samego efektu terapeutycznego jest znacznie wyższa w przypadku ukrycia procesu leczniczego. Na podstawie prac przeprowadzonych przez Benedettiego istotny wpływ na dobrostan pacjenta ma również fakt zakończenia leczenia, gdyż chorzy których powiadamiano o zaprzestaniu procesu terapeutycznego w przypadku silnego bólu lub lęku, odczuwali szybciej nieprzyjemne dolegliwości, które przybierały na sile (Dolińska, 2011; Benedetti et al., 2004; Levine and Gordon, 1984).

Skuteczność placebo stała się przyczyną wielu kontrowersji w związku z lekami, wpływającymi na ludzką psychikę. Koronnym przykładem jest stosowanie diazepamów w przypadku zmniejszenia poczucia lęku. U pacjentów, którzy nie byli świadomi podawania i odstawiania tego leku obserwowano, że środek ten nie miał żadnego wpływu na zgłaszane dolegliwości, a za całe działanie przypisywane do tej pory diazepamowi odpowiedzialny jest sam efekt placebo. Najnowsze badania sugerują dodatkowo brak istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną farmakologicznie, a grupą kontrolną otrzymującą pigułki placebo, nawet w przypadku osób z ciężką depresją (Kirsch and Sapirstein, 1998; Benedetti et al., 2004; Barber et al., 2012).

Według aktualnych doniesień stwierdza się, że wykorzystywanie placebo w metodologii badań medycznych jest obowiązującym standardem do oceny efektywności leczenia, gdyż dzięki grupie kontrolnej, która przyjmuje placebo, możliwa jest prawidłowa ocena skuteczności procesu terapeutycznego (Craen et al., 1999; Dolińska, 2011).

Na podstawie piśmiennictwa stwierdza się, że dawniej efektywność leku była oceniana przez specjalistów, chorzy otrzymywali testowany lek lub uczestniczyli w terapii, a następnie dokonywano oceny ich stanu zdrowia. Współcześnie stosowanie grupy kontrolnej otrzymującej placebo, pozwala na zbadanie wiarygodnej efektywności leczenia. O skuteczności leku, zdaniem badaczy, nie świadczy fakt, że pacjenci czują się lepiej po jego otrzymaniu, w stosunku do tych, którzy nie są poddani żadnemu leczeniu. Jeśli poprawa jest porównywalna jak w grupie kontrolnej, nie można mówić o skuteczności leków i może to być przeciwwskazaniem do jego stosowania. Warto podkreślić, że błędna ocena leku, jako skutecznego, pociąga za sobą daleko idące konsekwencje. Leczenie produktami o skuteczności placebo, wymaga kupowania leku od odpowiedniego producenta i hamuje rozwój dalszych właściwych badań medycznych (mniejsze zaangażowanie zespołów badawczych pracujących do tej pory nad leczeniem określonej choroby). Zdaniem Craen i Dolińskiej właśnie w ten sposób, nieefektywny lek może blokować prace nad rzeczywiście działającym lekarstwem (Craen et al., 1999; Dolińska, 2011).

Metodologia badań wymaga tego, by grupa zarówno kontrolna jak i eksperymentalna różniły się jedynie tą zmienną, której wpływ jest badany. W przypadku badań z zakresu farmakologii jest to substancja, z której skutecznością badacze wiążą późniejsze nadzieje. Pozostałe zmienne powinny być podobne do siebie w obu tych grupach. Do realizacji tego postulatu stosuje się w metodologii tzw. podwójną ślełą próbę (Shorter, 2011).

O pojedynczej ślepej próbie mówi się w sytuacji, kiedy badani nie wiedzą, do jakiej grupy (czy eksperymentalnej czy kontrolnej) zostali przydzieleni. Jest to szczególnie ważne w sytuacji, podczas której testowane są eksperymentalne leki dla chorych szukających szansy na wyleczenie z choroby. Stwierdza się, na podstawie niektórych doniesień, że świadomość pacjenta o obecności w grupie placebo, w większości przypadków mogłaby prawdopodobnie skończyć się wycofaniem z badań i uniemożliwiłaby utworzenie adekwatnej grupy porównawczej. Pozostanie zaś w badaniu klinicznym, uniemożliwiłoby wiarygodne porównanie obu grup, z uwagi na gorsze nastawienie do proponowanego leczenia (Walach and Wayne, 2004).

Brak jawnej informacji o przynależności do określonej grupy nie jest jednak wystarczający, by zabezpieczyć wyniki badań przed zafałszowaniem, ale poważnym zagrożeniem może być sam badacz, gdyż dla potwierdzenia własnej hipotezy może przeceniać wielkość efektu w grupie eksperymentalnej, a swoim zachowaniem może sugerować badanym, do której grupy należą (nawet jeśli sugerowanie odbywa się nieświadomie). Z tego względu wprowadzono stosowaną powszechnie podwójną ślełą próbę, kiedy to podczas badań medycznych nie tylko badani nie wiedzą o tym, czy przyjmują właściwe leczenie, ale także nie wie o tym sam badacz (wydawane leki mają np. zakodowane oznaczenia, przez co nie można określić, czy podawana tabletka zawiera aktywną substancję, czy jest to jedynie placebo). Stwierdza się, że aby wyeliminować, jak największą różnicę między podawanymi środkami, stosuje się tzw. *aktywne placebo*, gdyż leki należące do tej metody zawierają w sobie substancje aktywne, których zadaniem jest symulowanie skutków ubocznych substancji badanej. Według badań Shorter właśnie dzięki tej technice badań unika się sytuacji, w której pacjent znający działania niepożądane podawanego leku, na podstawie ich braku orientuje się, że należy do grupy placebo (Shorter, 2011).

Pozytywne oczekiwania

W przypadku zdefiniowania zjawiska placebo z perspektywy pojedynczej nauki jest bardzo trudne. W ujęciu psychologicznym, ewidentnie ukazuje ono pozytywne oczekiwania pacjenta, a teoria ta związana jest z powszechną zasadą o pozytywnym wpływie ludzkiej wiary na efekt terapeutyczny (zjawisko samospełniającej się przepowiedni). Dotyczy ono sytuacji, gdy oczekiwania jednostki przez samo swoje istnienie mogą zmieniać rzeczywistość tak, by pokrywała się ona z oczekiwaniami (Finniss et al., 2010; Walach and Wayne, 2004; Aronson et al., 1997; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Badacze sygnalizują, że pozytywne oczekiwania nie są jedyną zmienną, które odpowiadają za efekt placebo, jednakże mają one największy na nie wpływ. Leczenie zachodzi, ponieważ leczony tego oczekuje, a spodziewając się poprawy stanu swojego zdrowia, sam wywołuje tę poprawę. Istnieje wiele interesujących przykładów, które potwierdzają dokładnie tę zależność. Wśród nich możemy wymienić skuteczność leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*; selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny). Na przyczyny tego efektu wskazuje się marketing, za sprawą którego duża liczba ludzi mogła usłyszeć o lekach i uwierzyć w ich działanie. Podobnie można interpretować wyższą skuteczność markowych medykamentów, które funkcjonują w opinii badanych jako leki działające (Walach and Wayne, 2004; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Analizą pod kątem oczekiwań zostały objęte badania sprawdzające skuteczności masażu, akupunktury i samoedukacji przy chronicznym bólu pleców. Po roku obserwacji okazało się, że skuteczność akupunktury była niższa, niż pozostałych metod. Podyktowane to było konkretnymi oczekiwaniami w stosunku do konkretnej metody leczenia. Jeśli ich pozytywne oczekiwania były związane z akupunkturą, to właśnie przy stosowaniu tej metody mieli największe szanse na uśmierzanie bólu. Dodatkowo wykazano, że ogólny optymizm dotyczący leczenia w ogóle, nie przekłada się znacząco na poprawę stanu zdrowia (Walach and Wayne, 2004; Kalauokalani et al., 2001).

Inne badania pokazują, że pozytywne oczekiwania uzupełnione aktywnymi farmakologicznie substancjami, dodatkowo zwiększają efekt terapeutyczny. Potwierdzeniem tej zależności były badania przeprowadzone na populacji ludzi chorych na zespół jelita drażliwego. Wykazano, że przy użyciu lidokainy, w ocenie leczenia bólu, oczekiwania chorych wzrosły z 77% do 81% (Vase et al., 2005).

Teoria pozytywnych oczekiwań znajduje także swoje poparcie w przypadkach, gdy efekt placebo maleje lub występuje tzw. efekt nocebo. Badani, którym przedstawia się efekty leku jako wysokie, podchodzą do tych informacji z nieufnością, przez co obniża się siła oczekiwań. Ponadto badani, którym mówi się o skutkach ubocznych danych preparatów, częściej tych skutków doświadczają (Finniss et al., 2010; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Wy tłumaczeniem korzystnych oczekiwań w procesie leczenia, może być redukcja lęku. Wiara w to, że leczenie będzie skuteczne i przyczyni się do poprawy zdrowia pozwala na większe zaangażowania układu immunologicznego (Stewart-Williams and Podd, 2004).

Innym sugerowanym rozwiązaniem jest rola wpływu oczekiwań na inne funkcje poznawcze. W przypadku leczenia bólu oczekiwania mogą wpływać na obniżenie częstotliwości myślenia o bólu i jego konsekwencjach, a za sprawą rzadszego pojawiania się myśli o bólu i kierowania uwagi na niego, pacjent ocenia ból jako mniejszy. Podobnie, pozytywny efekt może zachodzić przez wracanie do codziennych obowiązków, gdyż wykonywanie rutynowych czynności poprawia pacjentowi samopoczucie oraz zmniejsza siłę odczuwanego bólu (Dolińska, 2011; Aronson et al., 1997; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Innym sposobem w jaki oczekiwania mogą przyczyniać się do poprawy jest zastępowanie jednych oczekiwań innymi. Negatywne oczekiwania (depresja, lęk, ból) funkcjonują jako samospełniająca się przepowiednia (wywołują depresję, lęk czy ból). Jeśli nastąpi zmiana negatywnych oczekiwań na pozytywne, wyeliminowana zostanie przyczyna złego stanu (Dolińska, 2011; Aronson et al., 1997).

Wyjaśnienia te nie są jednak w pełni satysfakcjonujące. Zwraca się uwagę na fakt, że np. w modelu opartym na redukcji lęku powinna być istotna sama jego redukcja, natomiast treść oczekiwań nie jest już ważna (o ile pacjent został od nich uwolniony). Tymczasem treść oczekiwań ma wpływ na efekt placebo gdyż podawane informacje wpływają na skutki leczenia (Walach and Wayne, 2004; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Odkrycie mocy pozytywnych oczekiwań jest z pewnością krokiem w kierunku rozwiązania zagadki, jaką ciągle pozostaje efekt placebo. Ciągłe jest to jednak krok, a nie całkowite rozwiązanie zagadki. Mimo ustalenia, że oczekiwania są najprawdopodobniej najistotniejszym czynnikiem składającym się na efekt placebo, pozostaje pytanie o to, jakie mechanizmy leżą u podłoża samych oczekiwań.

Ewolucja efektu placebo

Zjawisko poprawy zdrowia na skutek otrzymywania farmakologicznie nieaktywnych substancji stało się w ostatnich latach obiektem zainteresowania badaczy, którzy starają się szukać wyjaśnień z perspektywy ewolucyjnej.

Na podstawie piśmiennictwa stwierdza się, że w 2002 roku Nicholas Humphrey zaproponował ujęcie placebo jako mechanizmu adaptacyjnego, w który wyposażyla nas ewolucja. Bazując na jego teorii, został opracowany formalny model mechanizmów (potwierdzony empirycznie) (Humphrey, 2002).

Analizując efekt placebo z perspektywy ewolucyjnej badacze w mniejszym stopniu interesują się konkretnymi mechanizmami zachodzącymi w organizmie, a starają się odpowiedzieć na pytanie dlaczego omawiane zjawisko jest adaptacyjnie przydatne. Zgodnie z teorią ewolucji najlepiej przystosowane jednostki posiadają najwięcej potomstwa, które dziedziczą cechy stanowiące o dobrym przystosowaniu, co z kolei zostaje powielone w populacji. Jeśli więc efekt placebo występuje szeroko nie tylko wśród ludzi, ale także wśród zwierząt, musi pełnić zatem funkcję przystosowawczą. Dla zrozumienia tego problemu należy zacząć myśleć o funkcjonowaniu organizmu w kategoriach zysków i strat. Humphrey zwraca uwagę na fakt, że za bycie chorym przyjmuje się często nie tylko patologiczny stan ciała lub psychiki (który jest bezwarunkowo szkodliwy), ale także wszelkie odchylenia od normalności, będące dla pacjenta nieprzyjemne (Humphrey, 2002; Dawkins, 2003).

Najbardziej powszechnym tego typu stanem jest odczuwanie bólu. Jest on nieprzyjemny, jednak pełni istotną funkcję adaptacyjną (chroni przed niebezpieczeństwem). Organizm, który odczuwa ból, nie tylko zdobywa informację, że coś jest szkodliwe (dotknięcie ognia, czegoś ostrego), ale także błyskawicznie (na poziomie odruchów bezwarunkowych) podejmuje działanie, chroniące jego przed negatywnymi konsekwencjami. Przykładem takiego mechanizmu może być ból w stopie, który ogranicza ruch ciała. Przez jej unieruchomienie, pozwalamy na szybkie wyleczenie choroby. Inną sytuacją jest gorączka (zwyżka temperatury), która choć wpływa negatywnie na samopoczucie, pozwala łatwiej walczyć z dowolną infekcją (Humphrey, 2002; Dawkins, 2003).

Biorąc to pod uwagę łatwiej zrozumieć, że pozostawanie w chorobie, może okazać się dla organizmu opłacalne. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, które dla szybkiego wyleczenia dolegliwości, wymagają aktywacji systemu odpornościowego-„energetycznie” nieopłacalnego (bardzo duże straty energii metabolicznej), ale koszty takiego postępowania, mogą być się dla organizmu zbyt wysokie. Lepszym wówczas wyjściem jest zaniechanie jakiegokolwiek reakcji fizjologicznych (Sheldon and Verhulst, 1996).

Dodatkowo należy brać pod uwagę sytuację organizmu, który aby przetrwać musi kontrolować nie tylko ograniczenia wynikające z choroby, ale także zagrożenia pochodzące z otoczenia (w danej chwili, jak również te przewidywane w przyszłości). Dotyczy to również możliwych do wykorzystania zasobów takich jak jedzenie czy schronienie, dzięki czemu pozwala się zachowywać adekwatnie do danej sytuacji. Gdy na przykład organizm znajduje się w nieprzyjnym środowisku pełnym drapieżników, lepszym wyjściem okazywało się wykorzystanie energii na bycie w gotowości do ucieczki (i samą ucieczkę), niż leczenie powstałej infekcji. Jednak gdy okoliczności są sprzyjające, a organizm posiada łatwy dostęp do pożywienia, może on wówczas przeznaczać energię na aktywację układu odpornościowego i zwalczanie choroby. Ten teoretyczny model, znajduje doświadczalne potwierdzenie. W eksperymencie z wykorzystaniem chomików za pomocą zmiany światła symulowano trudną do przetrwania zimę i bardziej sprzyjające lato. W imitowanym okresie zimy zwierzęta wstrzymywały całkowitą odpowiedź układu immunologicznego na infekcję, podczas gdy jego pełne ujawnienie następowało w okresie letnim (Humphrey, 2002; Trimmer et al., 2013; <http://www.newscientist.com/article/mg21528812.300-evolution-could-explain-the-placebo-effect.html>).

Trimmer opracował wraz ze współpracownikami formalny model tych zależności. Zestawiając ze sobą wskaźnik umieralności i trud włożony w leczenie choroby, wykazał on w swoich badaniach, że zwalczanie choroby obniża umieralność, tylko do pewnego momentu. Gdy energia przeznaczana na leczenie przekroczy pewną wartość, wskaźnik umieralności zaczyna wzrastać. Związane jest to z faktem, że brakuje odpowiedniej ilości energii, umożliwiającej reagowanie na zagrożenia ze strony środowiska. W środowisku trudnym do przetrwania wartość tej energii jest mniejsza niż w środowisku sprzyjającym. Natomiast jeżeli rozważamy sytuację z pominięciem środowiska, w której zagrożeniem jest tylko choroba, im więcej energii przeznaczonej na jej zwalczanie, tym wskaźnik umieralności jest mniejszy (Trimmer et al., 2013).

Dla efektu placebo kluczowe są oczekiwania dotyczące przyszłości. Ze względu na przyszłość wstrzymywane jest leczenie choroby. Jeśli nie mamy wskazówek dotyczących aktualnej sytuacji organizmu lub środowiska albo wskazówki sugerują trudności, wówczas w wielu przypadkach lepszym rozwiązaniem pozostaje gotowość i trwanie w chorobie. Energia, która poświęcona byłaby wyleczeniu trwającej gorączki, może być kluczowa dla przetrwania w przyszłości, gdy niezbędne będzie podjęcie odpowiednich działań (Humphrey, 2002).

Zakładając, że analizowanie swojego stanu i sytuacji oraz ponowna ocena swoich priorytetów wymaga czasu

i energii (a więc ze względu na koszty nie mogą być przeprowadzane cały czas), efekt placebo zachodzi wtedy, gdy napływające bodźce są stymulacją do przeprowadzenia ponownej oceny priorytetów. Gdy jednostka odświeża bilans zysków i strat, może okazać się, że nastał odpowiedni moment, by zintensyfikować siły w walkę z chorobą. Podanie nieaktywnej farmakologicznie substancji jest wystarczającym bodźcem by do tego doprowadzić. Z jednej strony jednostka zwraca uwagę na rosnące straty wywołane przez pozostawanie w rozwijającej się chorobie, z drugiej zaś placebo jest postrzegane jako zmniejszenie kosztów walki z chorobą. W ten sposób opłacalne staje się aktywowanie układu immunologicznego (Humphrey, 2002; Trimmer et al., 2013).

Trimmer dodatkowo zwraca uwagę na fakt, że zbyt wielka wiara w moc podawanej substancji może przyczynić się do pogorszenia zdrowia. Gdy w umyśle chorego podawane placebo jest bezwarunkowo skutecznym lekiem, może on w ogóle zrezygnować z kierowania energii do walki z chorobą, uważając to za niepotrzebne ze względu na siłę leku. Efekt placebo osiągnie się jeśli chory będzie postrzegał placebo jako wspomaganie leczenia, a nie jako całkowite wyleczenie (Trimmer et al., 2013).

Ujęcie ewolucyjne pozwala spojrzeć na efekt placebo z perspektywy jego adaptacyjnej wartości. Chociaż dokładne analizy mechanizmów fizjologicznych stojących za placebo nie są przedmiotem badań w tym ujęciu, to umożliwia ono zrozumienie zasadności wstrzymywania naturalnych sił organizmu oraz ujęcie omawianego efektu w szerszej perspektywie.

Regresja do średniej a efekt placebo

Termin „regresja do średniej” został utworzony w dziewiętnastym wieku przez sir Francisa Galtona na podstawie korelacji między wzrostem dzieci, a wzrostem ich rodziców. Galton w swoich badaniach odkrył, że w większości przypadków wzrost dzieci jest nieco niższy, niż średnia wzrostu rodziców, jeśli rodzice byli bardzo wysocy. W sytuacji gdy rodzice byli niscy, ich średnia wzrostu była niższa niż długość ciała ich dzieci. Zależność ta działa także wtedy, gdy rozpatrujemy najpierw wzrost dzieci – bardzo wysokie dzieci miały rodziców, których średni wzrost jest niższy od wzrostu ich dziecka (średnia wzrostu wszystkich badanych dzieci i rodziców była taka sama) (Dolińska, 2011; Bland and Altman, 1994; Galton, 1886).

Zjawisko regresji do średniej odnosi się do sytuacji, gdy mierzona za pierwszym razem zmienna osiąga bardzo wysokie lub bardzo niskie wartości. W drugim pomiarze najprawdopodobniej wartość osiągnięta przez zmienną będzie bliższa średniej, niż podczas pierwszego pomiaru. W kolejnych pomiarach, wartości mierzonej zmiennej będą zbliżać się do wyliczonej wcześniej średniej (Bland and Altman, 1994).

Regresja do średniej może być przyczyną wyciągania złych wniosków, w sytuacji gdy obserwacje są prowadzone prawidłowo. Dotyczy to zarówno badań naukowych, jak również codziennego życia. Tego typu sytuacja może pojawić się na przykład w procesie wychowywania dzieci przez rodziców lub opiekunów (stosowanie nagród i kar). Dziecko cechuje określony poziom grzeczności. Gdy jest ponadprzeciętnie grzeczne, rodzice je nagradzają, kiedy jednak zachowanie dziecka jest złe, stosują karę. Ponieważ dziecko wraca po swoich doświadczeniach do swojego średniego poziomu grzeczności, można wysnuć dwa wnioski. Po pierwsze: nagradzanie jest nieskuteczne, ponieważ po nim następuje pogorszenie zachowania; a po drugie: kara jest skuteczna, gdyż następuje po niej poprawa. W tego typu zachowaniu obserwuje się naturalne zbliżanie się wartości w kolejnych pomiarach do odpowiedniej średniej (Dolińska, 2011; McBurney, 2008).

Także w przypadku efektu placebo niektórzy badacze wskazują na regresję do średniej, jako możliwe wyjaśnienie poprawy zdrowia. Po pomoc nie zgłaszają się ludzie, których stan zdrowia znajduje się na przeciętnym dla nich poziomie, lecz wtedy, gdy w ostatnim czasie utrzymywał się on na poziomie niższym. Za powrót do przeciętnego stanu zdrowia nie jest odpowiedzialny podany przez lekarza środek, lecz tzw. proces regresji do średniej (Szawarski, 2004; Finniss et al., 2010).

Badacze zauważają, że w starszych próbach klinicznych, które były podatne na to zjawisko, pacjenci z grupy leczonej za pomocą placebo, uzyskiwali poprawę. Natomiast w nowych próbach klinicznych, które są już zaprojektowane tak, by być odpornymi na zjawisko regresji do średniej, nie następuje poprawa statystycznie istotna (Bland and Altman, 1994).

Warto zaznaczyć jednak, że omawiany udział regresji do średniej w efekcie placebo zależy w dużej mierze od przyjętych na początku badań założeń teoretycznych i przyjętej definicji efektu placebo. Obecnie, część badaczy stara się o uszczegółowienie efektu placebo. Postulują oni, aby efekt placebo został mierzony po uprzednim wyeliminowaniu sytuacji wynikającej z innych niespecyficznych czynników takich jak naturalny bieg choroby czy regresja pośredniej (Szawarski, 2004; Benedetti et al., 2004; Barber et al. 2012).

Niezależnie jednak od teoretycznego ujęcia, zjawisko regresji do średniej powinno być brane pod uwagę przez lekarzy, w ocenie skuteczności stosowanego leczenia. Zbyt krótki czas obserwacji stanu zdrowia pacjenta może prowadzić jednak do niewłaściwych wniosków (regresja do średniej a nie efekt skutecznego leczenia).

Mechanizmy neurobiologiczne a efekt placebo

Dynamicznie rozwijającym się kierunkiem w badaniach nad placebo jest podejście neurobiologiczne. Efekt placebo jest zjawiskiem interdyscyplinarnym, za którym stoją mechanizmy psychologiczne. Dzięki ogromnemu postępowi metod obrazowania mózgu, możliwe jest przejście z profilu psychologicznego do opisu neurobiologicznego. W tej sytuacji jednoznacznie można wskazać jakie konkretne struktury w ośrodkowym układzie nerwowym i jakie procesy są związane ze zjawiskami psychicznymi (zbliżenie ku sobie strefy psychicznej i somatycznej). Przy wyjaśnianiu tego zjawiska wyraźny staje się fakt, że pojęcie „efekt placebo” nie dotyczy jednego mechanizmu, a całej gamy zjawisk. Inaczej działa placebo w przypadku leczenia bólu, a inaczej w przypadku poprawy motoryki u osób leczonych z powodu choroby Parkinsona (Finniss et al., 2010).

Badania nad neurobiologicznymi mechanizmami placebo zostały zapoczątkowane przez Levine’a, Gordona i Fieldsa. Podawali oni pacjentom cierpiącym na ból pooperacyjny placebo lub nalokson. Gdy po podaniu placebo, u pacjenta wystąpiła redukcja bólu, to po podaniu właściwego leku następowało nasilenie się nieprzyjemnych dolegliwości. Ostatecznie, poziom bólu u pacjentów, którzy w ogóle nie zareagowali na placebo był taki sam, jak u pacjentów reagujących na placebo. Na podstawie przeprowadzonego doświadczenia badacze udowodnili, że podawany preparat - nalokson znosi efekt placebo, w sytuacji silnego bólu pooperacyjnego (Levine et al., 1978).

Badania Levina i wsp. z podaniem naloksonu, w nowszych badaniach, wskazywały na dużą rolę systemu opioidowego w analgezji. Aktywność systemu opioidowego była skorelowana z występowaniem pozytywnych oczekiwań u pacjentów (zwiększenie liczby endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym). Oprócz aktywacji systemu opioidowego, placebo zmniejsza także neuronalną aktywność regionów, które są odpowiedzialne za odczuwanie bólu (obwód, przednia część wyspy i wzgórze) (Dolińska, 2011; Levine et al., 1978; Lipman et al. 1990).

W przypadku pacjentów leczonych z powodu choroby Parkinsona, zaburzeniu ulega istota czarna, wadliwie wydzielająca dopaminę. Ten neurotransmitter uczestniczy między innymi w prawidłowym funkcjonowaniu motoryki ciała. De la Fuente-Fernandez i wsp. wmawiali pacjentom (efekt placebo), że środek który jest podawany to lek poprawiający motorykę. Przy wykorzystaniu metody PET (tomografia pozytonowo emisyjna) zaobserwowano, że pozytywne oczekiwania, wywoływane przez placebo aktywowały wydzielanie dopaminy w prążkowiu. Dodatkowo, pozytywne oczekiwania dotyczące motoryki, modulują efekty terapeutyczne zwłaszcza u osób z wszczepionymi implantami mózgowymi, stymulującymi wydzielanie dopaminy przez przepływający prąd z elektrod. Analiza szybkości ruchu potwierdziła, że pacjenci z pozytywnymi oczekiwaniami poruszają ręką szybciej, niż osoby, u których nie wzbudzone pozytywnych oczekiwań (de la Fuente-Fernandez et al., 2001; Pollo et., 2011).

U osób z implantami domózgowymi badano aktywność pojedynczych neuronów znajdujących się w jądrze niskowzgórzowym przed i po podaniu placebo. U pacjentów, którzy okazali się być podatni na placebo, zaobserwowano znaczący spadek wyładowań neuronalnych. Aktywność neuronów w jądrze niskowzgórzowym była skorelowana z informacjami, których udzielali pacjenci – gdy pacjenci zgłaszali brak poprawy, aktywność neuronalna była podobna przed i po badaniem. Gdy jednak obserwowano spadek wyładowań, pacjenci zgłaszali poprawę (Benedetti et al., 2004).

Liczba badań, których przedmiotem są neurobiologiczne mechanizmy placebo, dzięki rozwojowi nowych metod obrazowania mózgu, stale rośnie i obejmują one coraz większą liczbę chorób. W depresji, jako mechanizm działania placebo, wskazuje się metaboliczną aktywność różnych części mózgu (na przykład prążkowie brzuszne). Za redukcję lęku odpowiada aktywność przedniego zakrętu obręczy, kora oczodołowo-czołowa oraz wytwarzanie transporterów serotoniny. Z każdym nowym badaniem i odkrytym mechanizmem działanie placebo staje się coraz bardziej jasne (Finniss et al., 2010).

Medycyna alternatywna a efekt placebo

Przez pojęcie „medycyna alternatywna” określa się metody leczenia, które są słabo, bądź w ogóle nie akceptowane w medycynie. Brak akceptacji wynika z braku potwierdzenia ich teorii i skuteczności w badaniach. Jednak to niekonwencjonalne podejścia do leczenia cieszy się popularnością, o czym świadczy istnienie wielu placówek świadczące tego typu usługi. Metody te, które mimo początkowej niechęci środowiska medycznego okazują się w toku przeprowadzonych badań skuteczne, przestają być „alternatywne” i są włączane do naukowej medycyny (Dolińska, 2011).

Jedną z najbardziej znanych technik medycyny alternatywnej jest akupunktura, wywodząca się z medycyny dalekiego wschodu. Akupunktura zakłada istnienie energii życia (chi), która krąży specjalnymi dwunastoma (analogicznie do liczby miesięcy) kanałami (południkami) w organizmach ludzi i zwierząt. Na kanałach rozmieszczonych jest 366 punktów (analogicznie do liczby dni w roku), z których energia chi z powierzchni skóry przepływa do narządów wewnętrznych. Nakłuwanie tych punktów pozwala odblokować przepływ życiowej energii. Wykorzystanie odpowiedniej igły (złotej lub srebrnej) oraz odpowiedniej techniki nakłuwania pozwala na uzyskanie efektu pobudzenia lub hamowania, odpowiednio do rodzaju choroby (efekt pobudzenia przy chorobach z niedoczynnością) (Borzęcki, 1987).

Teoretyczne podstawy akupunktury nie znalazły jednak naukowego potwierdzenia. Postulowane południki nie pokrywają się z żadnym z systemów komunikacji ustrojowej, ani strukturami anatomicznymi. W badaniach nie odnaleziono także niczego, co mogłoby być psychicznym lub biologicznym odpowiednikiem życiowej siły chi, której istnienie teoria zakłada. Badania pokazały także, że zabieg akupunktury nie jest efektywniejszy od „fałszywego” zabiegu, podczas którego umieszcza się igły w innych punktach, niż te wskazywane przez teorię. Akupunktura okazuje się więc równie skuteczna, co adekwatna do niej forma placebo (Linde et al., 2005; <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/acu.html>).

Inną ze znanych metod medycyny alternatywnej jest homeopatia, w której skuteczność wierzy aż 56% badanych. Jest to formą medycyny alternatywnej, która została zaproponowana przez Samuela Hahnemanna w 1796 roku. Cieszyła się ona duża popularnością w XIX wieku, głównie dzięki niechęci do rozwijającej się medycyny naukowej, będącej w ówczesnym okresie mało skutecznej. Głównym założeniem homeopatii jest tzw. „prawo podobieństw”, które mówi, że substancja lecznicza powinna wywoływać podobne objawy do tych, które wywołuje leczona choroba. Homeopaci uważają, że objawy są oznaką walki organizmu z chorobą, a ich utrwalanie jest wspomaganiem organizmu w szybszym powrocie do zdrowia

(http://www.mp.pl/kurier/index.php?aid=30278&_tc=304401CD6394D76F13533E59D4AC4F4D;

<http://www.innominatesociety.com/Articles/Homeopathy%20Similia%20Similibus%20Curentur.htm>).

Najwięcej kontrowersji dotyczących homeopatii budzi skład leków i rozcieńczenie substancji czynnej. Homeopaci uważają, że czym silniej rozcieńczona jest substancja, tym większa jest jej moc lecznicza. Rozcieńczenia w przypadku leków homeopatycznych są jednak tak duże, że w końcowym produkcie brakuje już aktywnej substancji. Przykładem może być preparat „Oscillococcinum” firmy Boiron. Na stronie producenta, jako substancję czynną wskazuje się: *Anasbarbariaehepatis et cordisextractum* 200K 0.01 ml., co oznacza, że w jednej tabletkie znajduje się 0,01 ml autolizatu tkankowego pochodzącego z kaczki berberyjskiej w rozcieńczeniu 200K. W terminologii homeopatycznej 200K oznacza, że na jedną część substancji czynnej przypada 100⁴⁰⁰ części rozpuszczalnika. Osiągnięcie takiego rozcieńczenia jest fizycznie niemożliwe, ponieważ na jedną cząstkę autolizatu przypada o wiele więcej cząstek rozpuszczalnika, niż wynosi liczba szacowanych atomów w obserwowalnym wszechświecie (Smith, 2012; http://www.mp.pl/kurier/index.php?aid=30278&_tc=30441CD6394D76F1353359D4AC4F4D; <http://www.innominatesociety.com/Articles/Homeopathy%20Similia%20Similibus%20Curentur.htm>; <http://www.boiron.pl/oscillococcinum/>; <http://www.universetoday.com/36302/atoms-in-the-universe/>).

Skuteczność homeopatii była wielokrotnie sprawdzana. Jednakże wyniki tych badań pozbawione są medycznej obiektywności. Odnajdujemy tutaj między innymi: brak grupy kontrolnej, narażenie badań na uprzedzenia pacjentów i badaczy oraz podawanie wyników w formie raportu bez danych statystycznych. Analizując 120 badań, nie odnajdujemy w nich znamienego wzrostu skuteczności leczenia, a sam efekt nie różni się skutecznością od efektu placebo (Ernst, 2002).

Przykłady homeopatii i akupunktury są jednymi z licznych metod medycyny alternatywnej, które okazują się działać jedynie jako placebo. Medycyna niekonwencjonalna budzi wiele dyskusji, dotyczących etyczności takiego leczenia. Z jednej strony, pacjenci, którzy korzystają z usług homeopatów lub korzystają z zabiegu akupunktury otrzymują za sprawą efektu placebo poprawę samopoczucia. Z drugiej jednak strony, medycyna alternatywna może być przeciwstawiana medycynie naukowej. Osoby, które doświadczyły w ramach służby zdrowia: długiego oczekiwania na specjalistę, niekompetencji niektórych lekarzy lub błędów w sztuce lekarskiej, mogą zwracać się w kierunku nienaukowych rozwiązań. Są one dostępne od razu i szybko pomagają poczuć się lepiej. Prawdziwy problem rodzi się jednak wtedy, gdy osoba wierząca w moc alternatywnych metod musi zmierzyć się z chorobą, która zagraża życiu lub zdrowiu i w przypadku której leczenie za pomocą placebo okazuje się niewystarczające lub całkowicie bezsilne.

Zastosowanie efektu placebo

Coraz większa wiedza na temat placebo, jego skuteczności, zakresu działania i mechanizmów, daje szansę na praktyczne wykorzystanie zjawiska placebo w wielu sytuacjach. Jednym z nich może być obszar sportowy. Dzięki wykorzystaniu nieaktywnych środków farmakologicznych, możliwe jest osiąganie przez sportowców lepszej wydajności oraz zwiększenie siły osobniczej. W sytuacjach, gdy o zwycięstwie decydują ułamki sekund, jest to niewymierna pomoc. Co bardzo istotne, wykorzystanie placebo, mimo znaczących korzyści, nie jest dopingiem. Wszelkiego rodzaju amulety, szczęśliwe chustki czy rytuały, mogą wpływać na oczekiwania sportowców i redukować ich niepokój, co czyni je formami placebo (Dolińska, 2011).

Placebo zawiera w sobie duży potencjał, w sytuacji wykorzystania go w ramach leczenia. Pacjent, który trafia do szpitala, w oczekiwaniu na przeprowadzenie badań i postawienie diagnozy, może otrzymać natychmiastową pomoc w formie nieaktywnej substancji. Bez ryzyka interakcji leków czy wystąpienia reakcji alergicznej, możliwa

jest szybka poprawa samopoczucia. Placebo nie wyleczy choroby, ale może być środkiem, który przynosi pacjentowi ulgę, redukuje lęk i pozwala na wytworzenie pozytywnych oczekiwań, przynajmniej do czasu, gdy postawiona diagnoza pozwoli na rozpoczęcie właściwego leczenia. Dzięki wiedzy na temat mechanizmów składających się na uzyskiwany efekt placebo, możliwe jest wykorzystanie placebo nie jako fałszywego zabiegu, ale jako wartości dodanej do właściwego leczenia (Szawarski, 2004).

Ogromna rola pozytywnych oczekiwań w poprawie samopoczucia pacjenta może być dla lekarzy wskazówką dotyczącą relacji lekarz-pacjent. Pozytywne oczekiwania generują nie tylko pożądany efekt w przypadku podawania placebo, ale są także odpowiedzialne za część skuteczności, które wykazują leki aktywne. Istotny jest więc osobisty kontakt lekarza z pacjentem, którego rola może być umniejszana ze względu na sam fakt podjęcie leczenia i oczekiwanie poprawy jedynie ze względu na aktywność farmakologiczną. Stosowne wytłumaczenie, na czym polega choroba, pozwoliłoby na zmniejszenie lęku przed nieznanym obszarem wiedzy. Dobry i życzliwy kontakt mógłby być podstawą pozytywnych oczekiwań pacjenta – „jestem w dobrych rękach”, „zajmują się mną profesjonalści”, „jestem traktowany jak człowiek, a nie jak kolejny numer na liście”. Jak wykazały badania Benedetti, brak informacji o rozpoczęciu leczenia znacząco obniża, lub jak w przypadku diazepam, całkowicie znosi efekt leczniczy (Benedetti et al., 2004; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Wiedza nad parametrami placebo, a skutecznością pozwoli na zwiększenie efektywności leków przez prostą zmianę wyglądu pigułek lub koloru płynu (Evans, 1974). Wizualny aspekt leku okazuje się mieć znaczący wpływ na jego działanie. Także samo dawkowanie okazało się w przypadku efektu placebo istotne (2 małe tabletki działające silniej, niż 1 większa) (Autret et al., 2012).

Badania nad placebo, ze względu na mglisty i trudny do określenia przedmiot, przyjmowały różne perspektywy – dzięki temu po 57 latach od ukazania się artykułu „The Powerful Placebo” nasza wiedza na temat tego zjawiska jest wieloaspektowa, co pozwala na czerpanie informacji z wielu pokładów nauki. Powyższe przykłady służą jedynie do zobrazowania, że wiedza ta jest gotowa do praktycznego wykorzystania.

Zakończenie

Efekt placebo to zjawisko, na które zwrócono uwagę ponad 60 lat temu. Od tamtego czasu placebo stało się nieodłącznym elementem w metodologii badań medycznych. Przez ten czas także opracowane zostały różne podejścia teoretyczne, które starają się wyjaśnić mechanizmy działania placebo. Chociaż ciągle nie wypracowano powszechnie akceptowalnej i nie budzącej głosów krytyki definicji, kolejne badania przybliżają nas do zrozumienia efektu placebo.

Obecnie placebo jest przedmiotem badań naukowców z różnych dziedzin. Dla jak najlepszego zrozumienia tego zjawiska niezbędne jest łączenie wiedzy wypracowanej przez różne nauki i nurty badań, ponieważ pojedyncze teorie nie są w stanie wyjaśnić złożoności tego efektu.

Szczególnie interesujące, jeśli chodzi o badania placebo są ostatnie lata. Postęp w dziedzinie obrazowania mózgu pozwala wskazywać na konkretne mechanizmy neurofizjologiczne, które są odpowiedzialne za poprawę zdrowia w przypadku leczenia nieaktywnym środkiem, a liczba tego typu badań rośnie z roku na rok. Dzięki temu dotychczasowe koncepcje (np. pozytywnych oczekiwań) zostały znacząco wzbogacone i rozwinięte. Dzięki nowym odkryciom, psychologiczne wyjaśnienia placebo mogą być łączone z wyjaśnieniami fizjologicznymi. Najnowsze badania okazały się też sukcesem dla naukowców zajmujących się placebo w aspekcie uwarunkowań genetycznych. Po raz pierwszy w historii udało się wskazać na związek między genami, a podatnością na placebo. Interesujące są także badania ewolucjonistów, dzięki którym pojęcie placebo zyskało szerszy funkcjonalny kontekst.

Literatura:

1. Aronson E., Wilson R., Akert R. (1997), *Psychologia społeczna*. ZYSK i S-KA, Poznań
2. Autret A., Valade D., Debiais S. (2012), *Placebo and other psychological interactions in headache treatment*, The Journal of Headache and Pain. 13,3, 191-198
3. Barber J.P., Barrett M.S., Gallop R., Rickels K. (2012), *Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial*. The Journal of Clinical Psychiatry. 73, 1, 66-73
4. Barrett B., Brown R., Rakel D., Rabago D., Marchand L. (2011), *Placebo Effects and the Common Cold: A Randomized Controlled Trial*, Annals of family medicine. 9, 4, 312-322
5. Beecher H. (1955), *The powerful placebo*. The Journal of the American Medical Association. 159, 17, 1602-1606
6. Benedetti F., Colloca L., Lopiano L., Lanotte M. (2004), *Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease*. The Lancet Neurology. 3, 11, 679-684

7. Bland J., Altman D. (1994), *Regression towards the mean*. BMJ. 308, 1552
8. Borzęcki M. (1987), *Akupunktura*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe
9. Branthwaite A., Cooper P. (1981), *Analgesic effects of branding in treatment of headaches*. BMJ. 282, 1576-1578
10. Craen A., Kaptchuk T., Tijssen J., Kleijnen J. (1999), *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*. Journal of The Royal Society of Medicine. 92,10, 511-515
11. Cubo E., Gonzalez M., del Puerto I. et al. (2012), *Placebo Effect Characteristics Observed in a Single, International, Longitudinal Study in Huntington's Disease*. Movement Disorders. 27, 3, 439-446
12. Dawkins R. (2003), *Samolubny gen*. Prószyński i S-ka, Warszawa
13. de Craen A., Roos P., de Vries L., Kleijnen J. (1996), *Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness*. BMJ. 313, 1624-1626
14. de la Fuente-Fernandez R., Ruth R., Sossi V., Schulzer M. (2001), *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. Science. 8, 1164-1166
15. Dolińska B. (2011), *Placebo*. Wydawnictwo Smak Słowa, Sopot 2011
16. Ernst E. (2002), *A systematic review of systematic reviews of homeopathy*. British journal of clinical pharmacology. 54, 6, 577-582
17. Evans F. (1974), *The power of a sugar pill*. Psychology Today. 4, 55-59
18. Finniss D., Kaptchuk T., Miller F., Benedetti F. (2010), *Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances*. Lancet. 375, 686-695
19. Galton F. (1886), *Regression towards mediocrity in hereditary stature*. The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland. 15, 246-263
20. Hall K., Lembo A., Kirsch I., Ziogas D., Kaptchuk T. (2012), *Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome*. PLoS ONE. 7, 10
21. Harvard Men's Health Watch. (2008), 6, 4-6
22. Hrobjartsson A., Gotzsche P. (2001), *Is the placebo powerless?* The New England Journal of Medicine. 344, 21, 1594-1602
23. <http://www.boiron.pl/oscillococcinum/>, data pobrania: 18.02.2013
24. <http://www.innominatesociety.com/Articles/Homeopathy%20Similia%20Similibus%20Curentur.htm>, data pobrania 21.12.12 (Scofield E. Homeopathy "SimiliaSimilibusCurentur")
25. http://www.mp.pl/kurier/index.php?aid=30278&_tc=304401CD6394D76F13533E59D4AC4F4D, data pobrania 20.12.12 (TNS OBOP 2006)
26. <http://www.newscientist.com/article/mg21528812.300-evolution-could-explain-the-placebo-effect.html>, data pobrania 16.02.2013 (Colin B. Evolution could explain the placebo effect)
27. <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/acu.html>, data pobrania: 18.02.2013 (Barrett S. Be Wary of Acupuncture, Qigong and „Chinese Medicine")
28. <http://www.universetoday.com/36302/atoms-in-the-universe/>, data pobrania: 19.02.2013 (Villanueva J. Atoms in the Universe)
29. Humphrey N. (2002), *Great Expectations: The Evolutionary Psychology of Faith-Healing and the Placebo Effect*. [W:] The Mind Made Flesh: Essays from the Frontiers of Psychology and Evolution. Oxford University Press. 255-285
30. Kalauokalani D., Cherkin D., Sherman K., Koepsell T., Deyo R. (2001), *Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain: patient expectations and treatment effects*. Spine. 26, 13, 1418-1428
31. Kaptchuk T., Friedlander E., Keeley J., Sanchez N., Kokkotou E., Kowalczykowski M. (2010), *Placebo without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome*, PLoS ONE. 5, 12
32. Kirsch I., Sapirstein G. (1998), *Listening to Prozac but Hearing Placebo: A Meta-Analysis of Antidepressant Medication*, Prevention & Treatment. 1, 2
33. Korpatny J. (2010), *Mały słownik łacińsko-polski*. PWN, Warszawa
34. Levine J., Gordon N. (1984), *Influence of the method of drug administration on analgesic response*. Nature. 312, 755-756
35. Levine J., Gordon N., Fields H. (1978), *Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperanalgesia, acupuncture and sham surgery*. Nature. 272, 826-827
36. Linde K., Streng A., Jurgens S., Hoppe A. (2005), *Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial*. JAMA. 293, 17
37. Lipman J., Miller B., Mays K., Miller M., North W., Byrne W. (1990), *Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response*. Psychopharmacology. 102, 1, 112-116
38. McBurney D. (2008), *Myśleć jak psycholog*. GWP. Gdańsk

39. Pollo A., Carlino E., Benedetti F. (2011), *Placebo mechanism across different conditions: from the clinical setting to physical performance*. Philosophical Transactions of The Royal Society of London. Series B. 366, 1790-1798
40. Senn S. (2004), *Individual response to treatment: is it a valid assumption?* BMJ. 329, 966-968
41. Shapiro A. (1968), *Semantics of the placebo*. Psychiatric Quarterly. 42, 4, 653-695
42. Sheldon B., Verhulst S. (1996), *Ecological immunology: costly parasite defences and tradeoffs*, Trends in Ecology and Evolution. 11, 317-321
43. Shorter E. (2011), *A Brief History of Placebos and Clinical Trials in Psychiatry*. The Canadian Journal of Psychiatry. 56, 4, 193-197
44. Smith K. (2012), *Homeopathy is unscientific and unethical*. Bioethics. 26, 9, 508-512
45. Stewart-Williams S., Podd J. (2004), *The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate*. Psychological Bulletin. 130, 2, 324-340
46. Szawarski Z. (2004), *The concept of placebo*. Science and engineering ethics. 10, 1, 57-64
47. Trimmer P., Marshall J., Fromhage L., McNamara J., Houston A. (2013), *Understanding the placebo effect from an evolutionary perspective*. Evolution and Human Behavior. 34, 1
48. Vase L., Robinson M., Verne G., Price D. (2005), *Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms*. Pain. 115, 3, 338-347
49. Walach H., Wayne J. (2004), *Placebo Research: The Evidence Base for Harnessing Self-Healing Capacities*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 10, 103-112

PLACEBO EFFECT AND EFFICIENCY OF TREATMENT

Marek Tomaszewski^{1,2}, Anna Ślifirczyk², Przemysław Wawryniuk²,
Grażyna Olchowik^{2,3}, Monika Tomaszewska⁴

¹Department of Human Anatomy at the Medical University in Lublin

²Pope John Paul II State School of Higher Education Biała Podlaska

³Department of Biophysics at the Medical University in Lublin

⁴Department of Medical Radiology at the Medical University in Lublin

Tomaszewski M., Ślifirczyk A., Wawryniuk P., Olchowik G., Tomaszewska M. (2013), *Placebo effect and efficiency of treatment*. Human and Health, 4 (VII), p. 41-51

Summary: Placebo is an interdisciplinary phenomenon currently defined as inactive pharmacological substance or procedure which has no healing qualities. Despite the lack of such qualities using placebo gives positive results in the living organism. Patients, who take it report improvement in their health, lesser pain and shortening of the illness period. This article presents current knowledge about the properties, control mechanisms and results of using placebo.

Key words: placebo, regression to mean, blind test, positive expectations

Introduction

The word “placebo” comes from Latin noun “placere” meaning: satisfy, please (Korpatny, 2010). It was first used in the medical context in 1785 in *New Medical Dictionary* and was defined as: common, banal method of treatment or a cure (Shapiro, 1968). In 1811 in *Quincy's Lexicon-Medicum* “placebo” was defined as a medicine intended more for satisfying the patient rather than for having any actual medical results. (Craen et. al., 1999) Thus, it can be assumed that the word “placebo” was coined then in order to describe specific practices and substances (drops of coloured water, nut powder), used in that period by doctors and healers. What is more, certain observations indicated that the effectiveness of the ritual is connected with the patient's intellect and works best on less intelligent and neurotic people.

As a result of the fast development of the methodology of medical research, placebo became a permanent comparative factor in research. Medical paper concerned with the use of “placebo” can be noted in the work of: Franklin in 1784 (disproving the phenomenon of the flow of life energy by Franz Mesmer) or John Haygarth in 1801 (indicating the ineffectiveness of introducing file dust to the patient's organism in therapeutic purposes) (Craen et al., 1999; Beecher, 1995).

Based on the literature, one can see that Henry Beecher's meta-analysis published in 1955 entitled *The Powerful Placebo* had a great influence on the understanding of the placebo effect. Despite certain reservations concerning its actual assumptions, this work has indubitably stressed the practical use of placebo, not only in research methodology, but also in therapy and treatment (Craen et al., 1999; Beecher, 1995).

It was only in the mid-20th century that a patient control group was treated with placebo as a methodological standard (until then, the effectiveness of the therapy was estimated by a group of experts), and since 1970 American law instituted an obligation to test new medicine including a control group treated with placebo (Craen et al., 1999).

Currently placebo is defined as defined as inactive pharmacological substance or procedure which has no healing qualities. Despite the lack of such factor using placebo gives positive results in the living organism. Patients, who take it report improvement in their health, lesser pain and shortening of the illness period.

According to the experts the placebo phenomenon is an interdisciplinary one joining elements of such scientific disciplines as: psychology, biology, physiology, medicine and pharmacology. As a result of blending of so many disciplines a great amount of theoretical proposals arose, which after juxtaposition create an increasingly coherent picture of what placebo is.

Susceptibility to placebo

According to Dolińska, methodologists have intuitively assumed that some people are more or less susceptible to placebo depending on their personalities. On the other hand, lack of knowledge about what features affect the greater susceptibility to placebo, and whether such predisposition even exists is quite problematic. In order to answer this question scientists introduced the so called – placebo washout procedure, which involves administering the placebo prior to the actual tests. People who did not experience the placebo effect, continued the tests. However, later observations showed that this procedure was not necessary as it did not increase the chances of exactly estimating the placebo effect (Dolińska, 2011).

The latest research shows that the key to the described problem may be the transition from the psycho-somatic profile of the patient to his or her genes. Hall et al. in their research on the irritable bowel syndrome have proven that the number of methionine alleles in gene val158met corresponds with the strength of the reaction to placebo (Hall et al., 2012).

According to many researchers administering a pharmacologically inactive substance does not necessarily lead to the placebo effect. It is connected with, not only the individual susceptibility, but also with the illness or condition that is being treated (Hrobjartsson and Gotzsche, 2001; Senn, 2004; Finniss et al., 2010).

Most of the studies concerning placebo described in literature cover issues connected with pain, treated with inactive substances as early as mid-20th century (Dolińska, 2011). According to different authors placebo proves to be highly effective in treating post-surgery pain, headache (Autret et al., 2012) as well as with the irritable bowel syndrome (Kaptchuk et al., 2010).

Finniss et al. state (Finniss et al. 2010), that the placebo effect works very well in such clinical conditions as: Parkinson's and Alzheimer's disease, anxiety, addiction, cardiovascular conditions, post-infectious activation syndrome, respiratory problems, physical or hormonal efficiency. Additionally, other research provides evidence for effectiveness of the placebo effect in treating depression (Kirsch and Sapirstein, 1998) and the Huntington's disease (Cubo et al., 2012).

Placebo effectiveness in research methodology

According to literature, the effectiveness of placebo depends on many factors, among other things: the primary condition, placebo's parameters (what kind, way of administering, form, colour, size, marketing, price) or whether the treatment has been started (Dolińska, 2011; Autret et al., 2012; Barrett et al., 2011; Evans, 1974; de Craen et al., 1996; Branthwaite and Cooper, 1981; Harvard Men's Health Watch, 2008; Benedetti et al., 2004; Levine and Gordon, 1984).

According to Dolińska, placebo takes many forms. It can be a pill or an injection without any pharmacologically active substance, staged surgery (only superficial incision and stitches), pseudo-therapy, using alternative medicine, projection with subliminal messages (Dolińska, 2011).

Certain authors think that the kind of the administered substance influences the placebo effect. According to the available research, injections have better success rate than substances taken orally, and the observable efficiency of an injection rises with the pain it inflicts. On the other hand, among the orally taken substances capsules and liquids have better results than pills (Evans, 1974).

According to the available literature it is stated that adjusting appearance of a medicament to its use is essential, for example, tablets (yellow, orange or red) are generally associated with central nervous system stimulants, whereas tablets (blue and green) are associated with preparations of sedative, relaxing and calming effects. Therefore, establishing a simple relationship between the appearance of the center, and its effectiveness is impossible because of the different expectations and ideas of patients. However, many researchers are of the opinion that the maximum effect is achieved by using: capsules of white and yellow color, pills in red and pink, red, yellow or brown liquids and ointments in green and blue (Dolińska, 2011; Autret et al., 2012; de Craen et al., 1996).

Autrete's research results indicate that the dosage is another factor influencing the effectiveness of not only relevant drugs but also placebo. It is found that despite the fact that the weight of one large tablet and two small ones is identical, it is more effective in the opinion of the patients to consume two tablets (Autret et al., 2012).

According to various authors, the brand of placebo significantly affects the effectiveness of it. On the basis of reports in the literature it is stated that when a placebo is presented as a branded product, the number of respondents who observed improved health status increases. In addition, if the product costs more than its cheaper equivalent, the positive effect is reported by significantly greater proportion of respondents (Branthwaite and Cooper, 1981; Harvard Men's Health Watch, 2008).

As shown by the results of available studies, in addition to the parameters of this means a huge role in setting the size of the placebo effect is played by the fact of the start or end of a treatment. Studies show that the higher is the treatment efficacy, the more aware is the patient of the start of treatment, and the amount of agent required to trigger the same therapeutic effect is significantly higher in the case of hiding the treatment process. On the basis of the work carried out by Benedetti the termination of treatment has a significant impact on the welfare of the patient because patients who were notified of the discontinuation of the therapeutic process when experiencing severe pain or anxiety, felt the unpleasant symptoms to a greater extent, and they continued to intensify (Dolińska and 2011, Benedetti et al., 2004; Levine and Gordon, 1984).

The effectiveness of the placebo became the cause of significant controversy in connection with drugs that affect the human psyche. The perfect example is the use of diazepam in the case of reducing the sense of fear. In case of patients who were not aware of the administration and withdrawal of the drug it was observed that this measure had no impact on the reported symptoms, and in fact it is the placebo effect that is responsible for all the actions assigned so far to diazepam. Recent studies suggest in addition that there is no statistically significant difference between the group treated pharmacologically, and a control group receiving a placebo pill, even among people with severe depression (Kirsch and Sapirstein, 1998; Benedetti et al., 2004; Barber et al., 2012).

According to recent reports, it is concluded that the use of placebo in medical research methodology is the current standard for assessing the effectiveness of treatment, due to the fact that thanks to the control group, which received placebo, it is possible to correctly assess the effectiveness of the therapeutic process (Craen et al., 1999; Dolińska, 2011).

On the basis of the literature, it is concluded that the efficiency of the drug was formerly assessed by experts, patients received the drug to be tested or participated in therapy, and then assessed for their health. Nowadays, the use of the placebo control group, allows for a reliable examination of the effectiveness of treatment. The effectiveness of the drug, according to researchers, is not confirmed by the fact that patients feel better after its application, as compared to those who do not undergo any treatment. If the improvement is comparable to the control group, we can not talk about the effectiveness of drugs and it may be a contraindication to its use.

It is worth noting that an erroneous assessment of the drug, as an effective one, entails far-reaching consequences. Treatment with products of similar effectiveness to that of placebo requires buying the drug from the appropriate manufacturer and inhibits the development of further appropriate medical tests (less involvement of research teams to date on the treatment of a specific disease). According to Craen and Dolińska it is in this way, the ineffective drug may block works on the actually acting medicine (Craen et al., 1999; Dolińska, 2011).

Research methodology requires that both the control group and the experimental one differed only in the variable the impact of which is studied. For studies in the field of pharmacology it is the substance the effectiveness of which bears hope for the researchers. Other variables should be similar to each other in both groups. In order to achieve this postulate the so-called double-blind trial is used in the methodology (Shorter, 2011).

A single-blind trial is referred to in a situation where the subjects do not know which group (or experimental or control) they were assigned. This is particularly important in a situation, where there are experimental drugs tested for patients seeking a chance to recover from the disease. It is concluded on the basis of some reports that the awareness of the presence of the patient in the placebo group, in most cases, would probably end up withdrawing from the research and would not allow for the establishment of an adequate control group. Remaining in the clinical trial would make a reliable comparison of the two groups impossible, due to the worse attitude towards the proposed treatment (Walach and Wayne, 2004).

Lack of explicit information on the participation in a particular group is not sufficient to protect the results against corruption, but the researcher may constitute a serious threat as well, as with the intention of confirming his or her own hypothesis they may overestimate the size of the effect in the experimental group, and through their behavior they may suggest the test participants, in which groups they are (even if this suggestion is done unconsciously). Therefore, double-blind trial has been universally introduced, according to which during the medical research not only the respondents do not know whether they are undergoing the appropriate treatment, but also the researcher does not know that (drugs which are distributed have for example coded markings, which prevent from determining if an administered tablet contains the active substance, or whether it is only a placebo). It is concluded that in order to eliminate, as many differences between the administered means as possible, the so called *active placebo* are used, as drugs belonging to this method contain an active substance, which task is to simulate the side effects of the test substance. According to research by Shorter thanks to this technique the situation in which the patient discovers, having the knowledge of the side effects of the drug administered to them, on the basis of their lack, realizes that he or she belongs to the placebo group, is avoided (Shorter, 2011) .

Positive expectations

Defining the placebo phenomenon from the perspective of a single study is very difficult. In the psychological approach, it clearly shows the positive expectations of the patient, and the theory is related to the universal principle of a positive impact of human faith on the therapeutic effect (the phenomenon of self-fulfilling prophecy). It concerns the situation where expectations of the entity, by their very existence, can change reality so that it coincides with the expectations (Finniss et al., 2010; Walach and Wayne, 2004; Aronson et al., 1997; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Researchers indicate that positive expectations are not the only variable that is responsible for the placebo effect, but they do have the biggest impact on it. Treatment occurs because the treated patient expects it, and by expecting to improve their health, they make this improvement happen. There are many interesting examples that confirm this relationship accurately. Among them we may mention the effectiveness of antidepressants from SSRI group (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, selective serotonin reuptake inhibitors). The causes of this effect include marketing, through which a large number of people could hear about drugs and believe in their effects. Similarly, we can interpret the higher efficiency of branded medicines, which operate in the opinion of the respondents as effective drugs (Walach and Wayne, 2004; Stewart-Williams and Podd, 2004).

The analysis of expectations has covered studies examining the effectiveness of massage, acupuncture and self-education in the treatment of chronic back pain. After a year of observation, it was discovered that the effectiveness of acupuncture was lower than the other methods. It was dictated by the specific expectations for a particular treatment method. If their positive expectations were associated with acupuncture, it is during the application of this method that they had the best chance of pain relief. In addition, it has been shown that the general optimism about treatment in general, does not translate significantly into an improved health (Walach and Wayne, 2004; Kalauokalani et al., 2001).

Other studies show that positive expectations supplemented with pharmacologically active substances, further enhance the therapeutic effect. Confirmation of this study was based on a population of people with irritable bowel syndrome. It has been shown that using lidocaine in the treatment of pain, expectations of patients increased from 77% to 81% (Vase et al., 2005).

The theory of positive expectations is also supported in cases where the placebo effect is decreasing or there is the so called nocebo effect. The subjects, which are made aware of the effects of the drug as high, approach the information with distrust, which reduces the strength of expectations. In addition, subjects who are told about the side effects of certain preparations, experience these effects more often (Finniss et al., 2010 by Stewart-Williams and Podd, 2004).

The explanation of beneficial expectations in the treatment process may be a reduction of anxiety. The belief that the treatment will be effective and will contribute to the improvement of health allows for a greater involvement of the immune system (Stewart-Williams and Podd, 2004).

Another suggested solution is the role of the impact of expectations on other cognitive functions. In case of the treatment of pain, expectations may affect thinking about the decrease in frequency of thinking about pain and its consequences, and as a result of having less thoughts about pain and directing attention towards it the patient assesses to feel less pain. Similarly, the positive effect may take place by returning to daily duties, as conducting routine activities improves patient's well-being and reduces the intensity of pain (Dolińska and 2011, Aronson et al., 1997; Stewart-Williams and Podd, 2004).

Another way in which expectations can contribute to the improvement is the replacement of some expectations with others. Negative expectations (depression, anxiety, pain) function as a self-fulfilling prophecy (cause depression, anxiety or pain). If you change the negative expectations to positive ones, the cause of ill-will will be eliminated (Dolińska and 2011, Aronson et al., 1997).

These explanations, however, are not fully satisfactory. Attention is drawn to the fact that, for example, in the model of anxiety based on the reduction of fear, its sole reduction ought to be important, whereas the contents of the expectations are not that critical (as long as the patient was freed from them). Meanwhile, the contents of expectations has an impact on the placebo effect because the reported information influence the effects of treatment (Walach and Wayne, 2004; Stewart-Williams and Podd, 2004).

The discovery of the power of positive expectations is certainly a step towards solving the mystery of placebo effect. However, this is still a step, and not the complete solving of the puzzle. Despite finding out that expectations are probably the most important factor contributing to the placebo effect, the question is, what mechanisms underlie the same expectations.

Evolution of the placebo effect

The phenomenon of improvement in health as a result of receiving a pharmacologically inactive substance has become in recent years the object of interest for researchers who are trying to seek clarification from an evolutionary perspective.

On the basis of the literature it has been stated that in 2002, Nicholas Humphrey proposed an approach of placebo as an adaptation mechanism, in which we have been equipped by evolution. Based on his theory, a formal model of mechanisms was elaborated (confirmed by empirical study) (Humphrey, 2002).

Analyzing the placebo effect from an evolutionary perspective, the researchers are less interested in the specific mechanisms occurring in the body, and try to answer the question of why the phenomenon is adaptively useful. According to the theory of evolution best suited entities have the largest amount of offspring that inherit traits constituting a good adaptation, which in turn is amplified in the population. If thus, the placebo effect occurs on a broad scale not only among humans but also among animals, it must therefore serve an adaptive function. In order to understand this problem, we need to start thinking about the functioning of the organism in terms of profit and loss. Humphrey draws attention to the fact that being sick often constitutes not only the pathological condition of the body or psyche (which is definitely harmful), but also any deviation from normality, which is unpleasant for the patient (Humphrey, 2002; Dawkins, 2003).

The most common condition of this type is the sensation of pain. It is unpleasant, but plays an important adaptive function (protects against danger). The body that feels pain, not only gets the information that something is harmful (touching fire, something sharp), but also rapidly (at the level of unconditional reflexes) takes action to protect itself from the negative consequences. An example of such a mechanism can be the foot pain, which limits the movement of the body. Through its immobilization, we allow for a quick treatment of this disease. Another situation is a fever (temperature rise), which, although it has a negative effect on the mood, makes it easier to fight any infection (Humphrey, 2002; Dawkins, 2003).

Taking this into account it is easier to understand that remaining in the disease may be beneficial for the body. This applies particularly to the cases where rapid cure ailments require activation of the immune system-“energy”-unprofitable (very large loss of metabolic energy), but the costs of such actions may be too high for the body. A better option is the omission of any physiological reactions (Sheldon and Verhulst, 1996).

In addition one must take into account the situation of the body, which in order to survive must control not only the limitations of the disease, but also threats coming from the environment (at the particular moment, as well as those anticipated in the future). This also concerns the useable resources such as food and shelter, allowing users to act appropriately to the situation. For example, when the body is in a hostile environment full of predators, a better way to use the energy turned out to be readiness to flee (and the escape itself) than treatment of the resulting infection.

However, when circumstances are favorable, and the body has an easy access to food, it can then devote energy to the activation of the immune system and defeating disease. This theoretical model has an experimental confirmation. In the experiment using hamsters the light was used to simulate difficult to survive winter and summer which was more favorable. In the imitated period of winter the animals hindered the overall immune system response to infection, while its full disclosure took place in the summer (Humphrey, 2002; Trimmer et al., 2013; <http://www.newscientist.com/article/mg21528812.300-evolution-could-explain-the-placebo-effect.html>).

Trimmer and colleagues developed a formal model of these relationships. Putting together the mortality and efforts in treating the disease, he showed in his research that the fight against the disease reduces mortality, only to a certain point. When the energy spent on treatment exceeds a certain value, the mortality rate starts to increase. This is due to the fact that there is a lack of the right amount of energy, enabling response to threats from the environment. In a difficult environment for the survival, the energy value is less than when it comes to the favorable environment. However, if we consider the situation omitting the environment in which the threat is only a disease; the more energy devoted to its eradication, the lower is the mortality rate (Trimmer et al., 2013).

For the placebo effect the expectations for the future are key. Because of the future, treatment of the disease is withheld. If we do not have guidance on the current situation of the organism or environment or guidelines suggesting difficulties, then in many cases it is the willingness and duration of disease that are left for us. The energy that would be devoted to the recovery from the lasting fever, may be crucial for survival in the future when it will be necessary to take appropriate action (Humphrey, 2002).

Assuming that the analysis of one's condition and the situation and reassessing priorities requires time and energy (and therefore due to the costs they can not be done all the time), the placebo effect occurs when incoming stimuli are a stimulation to reassess priorities. When the person refreshes the balance of gains and losses, it

may be that this is the right moment to intensify forces in the fight against the disease. Administration of the pharmacologically inactive substance is a sufficient stimulus to bring this about. On the one hand, the person draws attention to the growing losses caused by staying in a progressing disease, on the other hand, a placebo is seen as a reduction in the cost of combating the disease. In this way, it becomes cost effective to activate the immune system (Humphrey, 2002; Trimmer et al., 2013).

Trimmer also draws attention to the fact that too much faith in the power of administered substances may contribute to the deterioration of health. When in the mind of the patient the obtained placebo is definitely an effective treatment, he or she may even give up directing energy to fight the disease, believing it to be unnecessary due to the strength of the drug. The placebo effect is reached if the patient will perceive placebo as an adjunct to the treatment, not as a complete cure (Trimmer et al., 2013).

Recognition of evolutionary lets us look at the placebo effect from the perspective of its adaptive value. Although the precise analysis of the physiological mechanisms behind the placebo is not the subject of research in this sense, it enables it to understand the merits of stopping the natural forces of the body and the recognition of this effect in a broader perspective.

Regression to the mean and the placebo effect

The term "regression to the mean" was created in the nineteenth century by Sir Francis Galton on the basis of the correlation between the height of children, and the height of their parents. Galton in his research found that in most cases the height of children is slightly lower than the average height of the parents, if the parents were very tall. In a situation where the parents were short and their average height was lower than the body length of their children. This relationship also works when we consider first the height of children - very tall children had parents whose average height is smaller than the height of their child (average height of all the children and parents was the same) (Dolińska and 2011, Bland and Altman, 1994; Galton, 1886).

The phenomenon of regression to mean refers to a situation, where the initially measured variable achieves very high or very low values. In the second measurement the achieved value by the variable is likely to be closer to the average, than during the first measurement. In subsequent measurements, the values of the measured variable will converge to the previously calculated average (Bland and Altman, 1994).

Regression to the mean may be the cause of drawing incorrect conclusions, where observations are carried out properly. This applies both to research, as well as everyday life. This type of situation can occur for example in the upbringing of children by their parents or guardians (use of rewards and punishments). The child has a certain level of politeness. When it is unusually polite, parents apply a reward, but when the child's behavior is wrong, parents apply the penalty. Since a child returns after the experiences to their average level of politeness, we can draw two conclusions. Firstly reward is ineffective because it is followed by deterioration in behavior, and secondly, the punishment is effective, as it is followed by improvement. In this type of behavior approaching the natural successive measurement values to the corresponding mean is observed (Dolińska, 2011, McBurney, 2008).

Also in the case of the placebo effect, some researchers suggest regression to the mean, as a possible explanation for the improvement of health. People whose health is in their opinion at an average level do not ask for help, but they do this when their health has remained at a lower level for a period of time. The medicine given by the physician is not responsible for the return to the average state of health, but rather it is due to the process of regression to mean (Szawarski, 2004; Finniss et al., 2010).

Researchers note that in earlier clinical trials which were susceptible for this phenomenon, the patients in the placebo-treated group, obtained an improvement. However, in new clinical trials, which are already designed to be resistant to regression to the mean, there is no statistically significant improvement (Bland and Altman, 1994).

It is worth noting, however, that this part of regression to the mean in the placebo effect depends largely on the research adopted at the beginning of theoretical assumptions and the accepted definition of the placebo effect. Currently, some researchers are seeking to refine the placebo effect. They postulate that the placebo effect ought to be measured after eliminating the situation arising from other non-specific factors such as the natural course of disease or indirect regression (Szawarski, 2004; Benedetti et al., 2004; Barber et al. 2012).

Regardless of the theoretical approach, the phenomenon of regression to the mean should be taken into account by physicians in evaluating the effectiveness of the treatment. Too short a time of observation of the patient's health, however, can lead to incorrect conclusions (regression to the mean and not the result of effective treatment).

Neurobiological mechanisms of the placebo effect

Booming direction in research on the placebo is a neurobiological approach. The placebo effect is an interdisciplinary phenomenon, behind which one may find psychological mechanisms. Thanks to huge advances in brain imaging techniques, it is possible to transition from psychological profile to describe the neurobiological one. In this situation, you can explicitly indicate what specific structures are in the central nervous system and the processes that are associated with psychic phenomena (zones of psychic and somatic getting close to each other). When explaining this phenomenon it becomes clear that the term "placebo effect" does not apply to single mechanism, but to a whole range of phenomena. Placebo functions differently for the treatment of pain, and otherwise in the case of improving motor skills among patients treated for Parkinson's disease (Finniss et al., 2010).

Research on the neurobiological mechanisms of placebo was initiated by Levine, Gordon and Fields. They administered to patients suffering from postoperative pain placebo or naloxone. When post receiving placebo, the patient experienced pain reduction, then post the proper administration of the drug it was followed by severity of unpleasant ailments. Finally, the level of pain in patients who did not react to placebo was the same, as in patients responding to placebo. Based on that experience, the researchers demonstrated that the administered formulation - naloxone abolishes the placebo effect, in a situation of severe postoperative pain (Levine et al., 1978).

Research by Levin et al which included giving naloxone, in recent studies, showed a large role of opioid system in analgesia. Opioid system activity was correlated with the occurrence of positive expectations in patients (increasing the number of endorphins in the cerebrospinal fluid). In addition to the activation of the opioid system, the placebo also reduces neuronal activity regions, which are responsible for the sensation of pain (rim, the front part of the island and the hill) (Dolińska and 2011, Levine et al., 1978; Lipman et al., 1990).

In case of patients treated for Parkinson's disease, black matter dysfunctions, improperly distributing dopamine. This neurotransmitter inter alia is involved in the proper functioning of the body motility. De la Fuente-Fernandez et al told their patient (placebo effect) that the measure which was given to them was a drug which improves motility. Using PET (positron emission tomography), it was observed that the positive expectations, activated by placebo, induced secretion of dopamine in the striatum. In addition, positive expectations regarding motility modulated therapeutic effects especially in patients with implanted brain implants, stimulating the secretion of dopamine by the flowing current from the electrodes.

Analysis of movement speed confirmed that patients with positive expectations moved their hand faster than those who did not experience positive expectations (de la Fuente-Fernandez et al., 2001; Pollo et al., 2011).

In patients with in-brain implants, activity of single neurons was studied contained in the lower core before and after administration of placebo. Among patients who were found to be susceptible to placebo, there was a significant decrease in neuronal discharge. The activity of neurons in the lower nucleus was correlated with the information, which had been given to the patients - the patients reported no improvement, neuronal activity was similar before and after the test. However, if a decrease in discharge was observed, patients reported improvement (Benedetti et al., 2004).

The number of tests, which are on the subject of neurobiological mechanisms of placebo, thanks to the development of new methods of brain imaging is constantly growing, a growing number of diseases. In depression, as a mechanism of action placebo the metabolic activity of the different parts of the brain is indicated (e.g., striatum, ventral). The activity of frontal gyrus, orbitofrontal cortex and frontal production of serotonin transporters is responsible for the reduction of anxiety. With each new study and each discovered mechanism the functioning of placebo is becoming increasingly clear (Finniss et al., 2010).

Alternative Medicine and the placebo effect

The term "alternative medicine" refers to treatments that are poorly or not at all accepted in medicine. Lack of acceptance stems from the lack of confirmation of their theory and effectiveness in research. However, this unconventional approach to treatment is popular, as evidenced by the existence of many institutions providing this type of service. These methods, which, despite the initial reluctance of the medical community, in the course turn out to be successful studies, cease to be 'alternative' and are incorporated into medical science (Dolińska, 2011).

One of the most well-known techniques of alternative medicine is acupuncture, originating from the Far East medicine. Acupuncture involves the existence of life energy (chi), which circulates special twelve (There are 366 points spaced on the channels (analogous to the number of days in a year), from which the chi energy flows from the skin to the internal organs. Pricking of these points can unblock the flow of vital energy. Use of appropriate needle (gold or silver) and a puncturing technique allows for the effect of excitation or inhibition, according to the type of disease (diseases of the stimulation effect of hypothyroidism) (Borzęcki, 1987).

The theoretical basis of acupuncture, however, was not scientifically confirmed. The proposed meridians do not coincide with any of the political communication systems, or anatomical structures. The study also found nothing that could be the psychological or biological equivalent of chi life force the existence of which is assumed by the theory. Studies have also shown that acupuncture treatment is not more effective than a "false" procedure, during which the needle is placed at other points than those indicated by theory. Acupuncture appears therefore as effective as an alternative to it form of the placebo (Linde et al., 2005; <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/acu.html>).

Another of the known methods of alternative medicine is homeopathy, the effectiveness of which is believed by as many as 56% of respondents. It is a form of alternative medicine that has been proposed by Samuel Hahnemann in 1796. It enjoyed a large popularity in the nineteenth century, mainly due to its reluctance to the growing scientific medicine, which at that period was very ineffective. The main goal of homeopathy is called. "Law of similarities", which points out that the drug substance should produce similar symptoms to those that cause disease to be treated. Homeopaths believe that the symptoms are a sign of the body fight with the disease, and the fixing of the body will assist faster recovery (<http://www.mp.pl/kurier/index.php?aid=30278&tc=304401CD6394D76F13533E59D4AC4F4D>);

Most of the controversy regarding homeopathy raises due to the drugs and dilution of the active substance. Homeopaths believe that if the said substance is highly diluted, it will obtain greater therapeutic potency. Dilutions in the case of homeopathic drugs, however, are so large that the final product already lacks any of the active material. An example might be the preparation of "Oscilloccinum" from Boiron. On the side of the manufacturer, 200K 0.01 ml of *Anasbarbariaehepatis et cordisextractum*. is shown as an active substance, which means that in one tablet there is 0.01 ml of autolysate tissue derived from dilution of Berber duck 200K.

In the homeopathic terminology 200K means that one part of the active substance falls for 100⁴⁰⁰ part of the solvent. Achieving such dilution is physically impossible, because one particle autolysate is by far the more solvent particles than the estimated number of atoms in the observable universe (<http://www.boiron.pl/oscilloccinum/>; <http://www.universetoday.com/36302/atoms-in-the-universe/>).

The effectiveness of homeopathy has been repeatedly tested. However, the results of these studies are devoid of medical objectivity. We find here, among other things: the lack of a control group, exposure tests on patients and investigators notice and presentation of results in the form of a report without statistics. Having analyzed 120 studies, we did not find a significant increase in the effectiveness of treatment, and the effect is no different efficacy of the placebo effect (Ernst, 2002).

Examples of homeopathy and acupuncture are some of the many methods of alternative medicine that prove to work only as a placebo. Alternative medicine raises a lot of discussion on the ethics of such treatment. On the one hand, patients who use the services of homeopaths or benefit from receiving acupuncture treatment through the placebo effect improvement in mood. On the other hand, alternative medicine can be contrasted with scientific medicine. People who have experienced the following within the health service: long waiting times for specialists, incompetence of certain physicians or medical malpractice can turn toward non-scientific solutions. They are available immediately and quickly help you feel better. The real problem arises; however, when a believer in the power of alternative methods must deal with a disease that threatens the life or health and for the treatment of which placebo proves to be insufficient or completely powerless.

The use of the placebo effect

Constantly improved knowledge on placebo, its effectiveness, the scope and mechanisms, offers the potential for practical use of the placebo phenomenon in many situations. One of them may be a sports area. Through the use of pharmacologically inactive agents, it is possible to achieve better performance by athletes and increase the individual's strength. In situations where victory is within fractions of a second, it is a significant help. What is very important, the use of placebo, despite significant benefits, is not doping. All kinds of amulets, lucky handkerchiefs or rituals can influence the expectations of athletes and reduce their anxiety, making them forms of placebo (Dolińska, 2011).

Placebo has a large potential in a situation of using it as part of treatment. A patient who goes to the hospital, awaiting testing and diagnosis can receive immediate assistance in the form of an inactive substance. Without the risk of drug interaction or allergic reaction, it is possible to feel better fast. Placebo will not cure the disease, but it can be a means which gives the patient relief, reduces anxiety, and has the capability of producing positive expectations, at least until the diagnosis allows for appropriate treatment. With the knowledge of the mechanisms contributing to obtaining the placebo effect, it is possible to use a placebo treatment not as false treatment, but as an added value to the proper treatment (Szawarski, 2004).

The huge role of positive expectations in improving patient well-being can be a guideline for doctors regarding the doctor-patient relationship. Positive expectations, not only generate the desired effect in the placebo, but are also responsible for part of the effectiveness that is within active drugs. Doctor's personal contact with the patient, whose role may be diminished due to the very fact of the therapy and the expectation of improvement only due to the pharmacological activity, is key. Appropriate explanation of what the disease is could reduce the fear of the unknown in a patient. Good and friendly contact could be the basis for positive expectations of the patient - "I'm in good hands", "I am dealing with professionals", "I am treated like a person and not another number in the list". Research by Benedetti has shown, that lack of information about the initiation of treatment significantly reduces, or in the case of diazepam, completely abolishes the therapeutic effect (Benedetti et al., 2004; Stewart - Williams and Podd, 2004).

Knowledge on the parameters of placebo and its effectiveness will increase the effectiveness of drugs by simply changing the appearance of color pills or liquids (Evans, 1974). The visual aspect of the drug appears to have a significant impact on its performance. Also, it was found that the dosage has a significant impact in the case of the placebo effect (two small tablets act stronger than one larger tablet) (Autret et al., 2012).

Research on placebo, due to unclear and difficult to identify subject, adopted different perspectives – thanks to it, after 57 years from the publication of the article "The Powerful Placebo", our knowledge of this phenomenon is multifaceted, allowing us to reap information from multiple layers of science. These examples serve only to illustrate that this knowledge is ready for practical use.

Conclusions

The placebo effect is a phenomenon brought to the attention of the world more than 60 years ago. Since then, the placebo has become an integral part of the methodology of medical research. Through this time also, researchers have developed different theoretical approaches that try to explain the mechanisms of action of placebo. Although they still have not managed to develop the widely accepted and unambiguous definition of criticism, further studies bring us closer to understanding the placebo effect.

Currently, the placebo is the subject of research of scientists from different fields of science. In order to best understand this phenomenon, it is necessary to combine knowledge developed by various research sciences and study trends, because individual theories are unable to explain the complexity of this effect.

With regard to the placebo study, recent years are of particular interest. Progress in the field of brain imaging can indicate specific neurophysiological mechanisms that are responsible for improving health by the treatment using a non-active agent, and the number of this type of research is growing from year to year. This allows the existing concepts (eg, positive expectations) to be significantly enriched and developed. With new discoveries, psychological explanations of placebo can be combined with physiological explanations. Recent studies have proved to be a success for researchers of placebo in terms of genetics. For the first time in history it was possible to indicate the relationship between genes and susceptibility to placebo effect. Also of interest are studies of evolutionists, thanks to which the concept of placebo has gained wider functional context.

References:

1. Aronson E., Wilson R., Akert R. (1997), *Psychologia społeczna*. ZYSK i S-KA, Poznań
2. Autret A., Valade D., Debiais S. (2012), *Placebo and other psychological interactions in headache treatment*, The Journal of Headache and Pain. 13,3, 191-198
3. Barber J.P., Barrett M.S., Gallop R., Rickels K. (2012), *Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial*. The Journal of Clinical Psychiatry. 73, 1, 66-73
4. Barrett B., Brown R., Rakel D., Rabago D., Marchand L. (2011), *Placebo Effects and the Common Cold: A Randomized Controlled Trial*, Annals of family medicine. 9, 4, 312-322
5. Beecher H. (1955), *The powerful placebo*. The Journal of the American Medical Association. 159, 17, 1602-1606
6. Benedetti F., Colloca L., Lopiano L., Lanotte M. (2004), *Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease*. The Lancet Neurology. 3, 11, 679-684
7. Bland J., Altman D. (1994), *Regression towards the mean*. BMJ. 308, 1552
8. Borzęcki M. (1987), *Akupunktura*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe
9. Branthwaite A., Cooper P. (1981), *Analgesic effects of branding in treatment of headaches*. BMJ. 282, 1576-1578
10. Craen A., Kaptchuk T., Tijssen J., Kleijnen J. (1999), *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*. Journal of The Royal Society of Medicine. 92,10, 511-515

11. Cubo E., Gonzalez M., del Puerto I. et al. (2012), *Placebo Effect Characteristics Observed in a Single, International, Longitudinal Study in Huntington's Disease*. Movement Disorders. 27, 3, 439-446
12. Dawkins R. (2003), *Samolubny gen*. Prószyński i S-ka, Warszawa
13. de Craen A., Roos P., de Vries L., Kleijnen J. (1996), *Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness*. BMJ. 313, 1624-1626
14. de la Fuente-Fernandez R., Ruth R., Sossi V., Schulzer M. (2001), *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease*. Science. 8, 1164-1166
15. Dolińska B. (2011), *Placebo*. Wydawnictwo Smak Słowa, Sopot 2011
16. Ernst E. (2002), *A systematic review of systematic reviews of homeopathy*. British journal of clinical pharmacology. 54, 6, 577-582
17. Evans F. (1974), *The power of a sugar pill*. Psychology Today. 4, 55-59
18. Finniss D., Kaptchuk T., Miller F., Benedetti F. (2010), *Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances*. Lancet. 375, 686-695
19. Galton F. (1886), *Regression towards mediocrity in hereditary stature*. The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland. 15, 246-263
20. Hall K., Lembo A., Kirsch I., Ziogas D., Kaptchuk T. (2012), *Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome*. PLoS ONE. 7, 10
21. Harvard Men's Health Watch. (2008), 6, 4-6
22. Hrobjartsson A., Gotzsche P. (2001), *Is the placebo powerless?* The New England Journal of Medicine. 344, 21, 1594-1602
23. <http://www.boiron.pl/oscillococcinum/>, data pobrania: 18.02.2013
24. <http://www.innominatesociety.com/Articles/Homeopathy%20Similia%20Similibus%20Curentur.htm>, data pobrania 21.12.12 (Scofield E. Homeopathy "SimiliaSimilibusCurentur")
25. http://www.mp.pl/kurier/index.php?aid=30278&_tc=304401CD6394D76F13533E59D4AC4F4D, data pobrania 20.12.12 (TNS OBOP 2006)
26. <http://www.newscientist.com/article/mg21528812.300-evolution-could-explain-the-placebo-effect.html>, data pobrania 16.02.2013 (Colin B. Evolution could explain the placebo effect)
27. <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/acu.html>, data pobrania: 18.02.2013 (Barrett S. Be Wary of Acupuncture, Qigong and "Chinese Medicine")
28. <http://www.universetoday.com/36302/atoms-in-the-universe/>, data pobrania: 19.02.2013 (Villanueva J. Atoms in the Universe)
29. Humphrey N. (2002), *Great Expectations: The Evolutionary Psychology of Faith-Healing and the Placebo Effect*. [W:] The Mind Made Flesh: Essays from the Frontiers of Psychology and Evolution. Oxford University Press. 255-285
30. Kalauokalani D., Cherkin D., Sherman K., Koepsell T., Deyo R. (2001), *Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain: patient expectations and treatment effects*. Spine. 26, 13, 1418-1428
31. Kaptchuk T., Friedlander E., Keeley J., Sanchez N., Kokkotou E., Kowalczykowski M. (2010), *Placebo without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome*, PLoS ONE. 5, 12
32. Kirsch I., Sapirstein G. (1998), *Listening to Prozac but Hearing Placebo: A Meta-Analysis of Antidepressant Medication*, Prevention & Treatment. 1, 2
33. Korpatny J. (2010), *Mały słownik łacińsko-polski*. PWN, Warszawa
34. Levine J., Gordon N. (1984), *Influence of the method of drug administration on analgesic response*. Nature. 312, 755-756
35. Levine J., Gordon N., Fields H. (1978), *Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperanalgesia, acupuncture and sham surgery*. Nature. 272, 826-827
36. Linde K., Streng A., Jurgens S., Hoppe A. (2005), *Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial*. JAMA. 293, 17
37. Lipman J., Miller B., Mays K., Miller M., North W., Byrne W. (1990), *Peak Bendorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response*. Psychopharmacology. 102, 1, 112-116
38. McBurney D. (2008), *Myśleć jak psycholog*. GWP. Gdańsk
39. Pollo A., Carlino E., Benedetti F. (2011), *Placebo mechanism across different conditions: from the clinical setting to physical performance*. Philosophical Transactions of The Royal Society of London. Series B. 366, 1790-1798
40. Senn S. (2004), *Individual response to treatment: is it a valid assumption?* BMJ. 329, 966-968
41. Shapiro A. (1968), *Semantics of the placebo*. Psychiatric Quarterly. 42, 4, 653-695

-
42. Sheldon B., Verhulst S. (1996), *Ecological immunology: costly parasite defences and tradeoffs*, Trends in Ecology and Evolution. 11, 317-321
 43. Shorter E. (2011), *A Brief History of Placebos and Clinical Trials in Psychiatry*. The Canadian Journal of Psychiatry. 56, 4, 193-197
 44. Smith K. (2012), *Homeopathy is unscientific and unethical*. Bioethics. 26, 9, 508-512
 45. Stewart-Williams S., Podd J. (2004), *The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate*. Psychological Bulletin. 130, 2, 324-340
 46. Szawarski Z. (2004), *The concept of placebo*. Science and engineering ethics. 10, 1, 57-64
 47. Trimmer P., Marshall J., Fromhage L., McNamara J., Houston A. (2013), *Understanding the placebo effect from an evolutionary perspective*. Evolution and Human Behavior. 34, 1
 48. Vase L., Robinson M., Verne G., Price D. (2005), *Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms*. Pain. 115, 3, 338-347
 49. Walach H., Wayne J. (2004), *Placebo Research: The Evidence Base for Harnessing Self-Healing Capacities*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 10, 103-112