

אפקט האֵינְבו (The Placebo Effect) - היבטים נירוביולוגיים

תקציר:

כל טיפול רפואי הניתן למטופל משפיע עליו הן ברמה הפיזיולוגית והן ברמה הפסיכוכימית, ותוצאות הטיפול הן סך כל ההשפעות הללו. בין אם מדובר בטיפול בתרופות, טיפול התנהגותי-רגשי או הליך רפואי, יש לעצם מתן הטיפול ולאופן שבו הוא ניתן השפעה פסיכוכימית-ביולוגית התורמת להשפעה הפיזיולוגית של הטיפול ויש השפעות גומלין בין השניים. לפיכך, כאשר בוחנים את יעילותו הסגולית של טיפול חדש, יש צורך לנטרל את ההשפעה הפסיכוכימית-ביולוגית של הטיפול על ידי השוואת תוצאות הטיפול הנבדק לטיפול באֵינְבו, כלומר טיפול בעל מאפיינים דומים ככל הניתן שאינו מכיל את ההשפעה הפיזיולוגית המשוערת. מקובל לכנות את ההשפעה הלא סגולית (האפקט הפסיכוכימית-ביולוגי) בשם "אפקט אֵינְבו" (תוצא אֵינְבו). אולם גם "אפקט האֵינְבו" (שייקרא כך לאורך הסקירה), מתווך על ידי מסלולים פיזיולוגיים, אשר הבנתנו אותם השתפרה מאוד בשנים האחרונות. בסקירה הנוכחית נדון בהיבטים הנירוביולוגיים של אפקט אֵינְבו. אנו יודעים כיום שהשפעותיו של אפקט אֵינְבו על כל טיפול רפואי ועל כל מערכת יחסי גומלין בין מטפל למטופל היא עצומה ועשויה לתרום עד 50% מהשפעת הטיפול, ולכן נודעת חשיבות רבה לכך שכל מטפל יהיה מודע להיבטים אלה.

עשהאל לובוצקי^{1,3}
עדי ארן^{2,1}

¹ מחלקת ילדים² והיחידה לנירוביולוגיה של הילד, מרכז רפואי שערי צדק, מסונף לפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית, ירושלים
³ המחלקה לביולוגיה התפתחותית וחקר הסרטן, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית בירושלים

אֵינְבו; נירוביולוגיה; מסלול אופיואיד; פסיכוכימיה. **מילות מפתח:**
Placebo; Neurobiology; Opioid Mechanism; Psychobiology **:KEY WORDS**

של אפקט האֵינְבו יכול לפתוח צוהר להשפעות פסיכולוגיות-גופניות, לתרום לדיון האתי ואולי גם לתת תובנות כלליות על דרכי החשיבה האנושית. במאמר זה נסקור כמה מחקרים וכיוונים בנושא הנירוביולוגיה של האֵינְבו.

הקדמה

האֵינְבו (פלסבו) הוגדר על ידי מילון אוקספורד כך: (1) תרופה או הליך רפואי הניתנים בשביל ההשפעה הפסיכוכימית-ביולוגית יותר מאשר בשביל השפעה פיזיולוגית כלשהי; (2) חומר הנעדר השפעה תרופוטית, המשמש לבקרה (Control) במחקרים לבחינת תרופות חדשות. "אפקט האֵינְבו" כפי שייקרא לאורך המאמר, נושק לתחומים רבים. ראשית, יחסי הגומלין בין רופא לחולה מושפעים רבות מאפקט האֵינְבו. במחקרים הודגם כי ציפיות המטופל, ומתוך כך ההשפעה של הטיפול, תלוים רבות בגורמים הקשורים לאופי ההליך הרפואי, סוג התרופה, הקשר עם הרופא ועוד. לדוגמה, ככל שלהליך יש אופי פולשני יותר או ככל שהרופא משדר גישה חיובית ואמינה יותר, כך יהיה אפקט האֵינְבו משמעותי יותר [3-1]. כמו כן נמצא, כי ההשפעה מוגברת אם הטבלית גדולה יותר, אם עלותה גבוהה יותר, או אם זו ניתנת כקפסולה ולא ככדור, ואף נצפו שינויים בהשפעה בהתאם לצבע התרופה [4,5]. החל משנות ה-60 של המאה-העשרים מקובל כי התקן הגבוה ביותר או "מדד הזהב" (Gold standard) למחקרים קליניים הוא פרוטוקול מחקר המבוסס על: אקראיות, סמיות כפולה ומבוקר אֵינְבו (Double blinded Randomized placebo controlled trial). בפרוטוקול זה החולים מסווגים באופן אקראי, והן החולה והן המטפל לא יודעים האם המטופל קיבל את הטיפול הנבדק או את האֵינְבו. כדי שתרופה תוכר כיעילה, השפעתה צריכה להיות טובה יותר מאשר השפעת האֵינְבו באופן מובהק סטטיסטית [6].

רקע היסטורי

רופאים בעולם העתיק נהגו לנקוט בטיפולים שונים ומשונים כדי להפא את מטופליהם, לעיתים קרובות, תוך הסתמכות על ידע דל באנטומיה ובפיזיולוגיה. עם התפתחות העולם המדעי והבנת האנטומיה והפיזיולוגיה של בעלי החיים ובני האדם, נוצר גם הצורך למצוא הסבר מדעי לטיפולים הרפואיים. Placebo בלטינית פירושו I shall please. אֵינְבו הוזכר בהקשר רפואי כבר במאה ה-18, ונתפס כטיפול שנועד לרצות את המטופל יותר מאשר לטפל בו באמת. בשנת 1920 פורסם מאמר ב-Lancet בו הועלתה ספקנות לגבי הליך כירורגי מסוים, ונטען כי ייתכן והשיפור הוא רק בשל השפעה פסיכוכימית או "אפקט פסיכו-תרופוט" כמו אֵינְבו [7].

ד"ר הנרי ביצ'ר (Henri Beecher), היה מרדס אמריקאי ששירת כרופא בכוחות צבא ארצות הברית במלחמת העולם השנייה. במהלך טיפול בפצועים אזל לו המורפיום והאחות הזריקה לחולים תמיסות מלח, באומרם למטופלים כי מדובר בתרופה חזקה נגד כאבים. להפתעתם, פצועים רבים דיווחו כי כאבם הוקל. ביצ'ר הפך למרדס מפורסם ומחלוצי ההבנה של חשיבות אפקט האֵינְבו בטיפול הרפואי. בשנת 1955 פרסם מאמר שבו סקר 15 מחקרים עם התערבות רפואית והגיע למסקנה כי 35% מההצלחה בטיפול רפואי נובעת מציפיות המטופל או אפקט האֵינְבו [8]. למרות

אפקט האֵינְבו מעורר שאלות אתיות כבדות: האם ניתן לתת לחולה במודע טיפול שכל מטרתו היא אפקט האֵינְבו? גם אם יחול שיפור קליני, האם אין כאן הונאה של החולה? דיונים רבים באתיקה הרפואית עסקו בשאלות אלו ועוד. עיון בדרכי ההשפעה

הקולטנים לאופיואידיים (Opioid antagonist). החוקרים בדקו בניסוי מבוקר את הכאב של מטופלים שעברו עקירת שן טוחנת וקיבלו לאחר מכן אֵינְבוּ ניטראלי או אֵינְבוּ-נלוקסון בשתי מנות עוקבות, עם החלפת הטיפול בין מנה למנה. כלומר, שני החולים סברו שהם מקבלים תרופה לשיכוך הכאב, אלא שבמטופל אחד (אֵינְבוּ ניטראלי) לא היה כלל מרכיב פעיל בתמיסה, ואילו במטופל השני (אֵינְבוּ-נלוקסון) היא הכילה נלוקסון בלבד. החוקרים מצאו, כי אלו שהגיבו לאֵינְבוּ הניטראלי במנה הראשונה, ואחר כך במנה השנייה קיבלו אֵינְבוּ-נלוקסון – לא הגיבו כמצופה לאֵינְבוּ-נלוקסון. דהיינו, במנה השנייה לא חל אצל מטופלים אלו שיכוך כאבים כמצופה מטיפול באֵינְבוּ, ודרגת הכאב שלהם עלתה לאותה רמה כשל אלו שלא הגיבו לאֵינְבוּ מלכתחילה. מכאן הסיקו מחברי המאמר, שעבודה זו תומכת בהשערה כי המכניזם של "אפקט האֵינְבוּ" מתווך על ידי הפרשת משככי הכאבים אנדורפינים מהגוף עצמו. אנדורפינים (Endorphins) הם נירופפטידים אופיואידיים אנדוגניים (המופרשים מהמוח) הנקשרים לקולטנים אופיואידיים ובדומה למורפינים, פעולתם נחסמת על ידי נלוקסון. היה במחקר חידוש משמעותי בתובנה כי ניתן לחסום את השפעת האֵינְבוּ באמצעות תרופות. עבודה זו היוותה את הבסיס למחקר הנירוביולוגי של האֵינְבוּ.

■ **טיפול רפואי פועל הן ברמה הפיזיולוגית והן ברמה הפסיכוכימית ויש השפעות גומלין בין הרמות השונות. כאשר בוחנים את יעילותו הסגולית של טיפול חדש, יש צורך לנטרל את ההשפעה (האפקט) הפסיכוכימית של הטיפול על ידי השוואת תוצאות הטיפול הנבדק לטיפול באֵינְבוּ.**

■ **מתן אֵינְבוּ יכול להשפיע גם על פרמטרים פיזיולוגיים אובייקטיביים (כמו נשימה), וזאת מבלי שהמטופלים מודעים להשפעה זו. מחקרים הראו כי אפקט האֵינְבוּ מתווך על ידי מסלולים פיזיולוגיים, כמו המסלול האופיואידי ויכול להיחסם על ידי טיפול בתרופה.**

■ **המחקר בתחום האֵינְבוּ מסייע להבנת קשרים מורכבים בין גוף ונפש, ויכול למטב משמעותית את השפעות הטיפול.**

קיבלו אֵינְבוּ ולא נצפתה כל השפעה על הנשימה. לאחר הניתוח קיבלו המטופלים חומר אופיואידי שגרם כמצופה לשיכוך כאבים ולדיכוי הנשימה, ובעקבות התניה זו גם מתן של אֵינְבוּ הוביל הן לשיכוך כאבים והן לדיכוי דרכי הנשימה.

לאחר 48 שעות סווגו המטופלים לחמש קבוצות:

- א. לא קיבלו טיפול כלשהו (Natural history).
- ב. קבוצת האֵינְבוּ האינטרטי: קיבלו באופן מודע (לכך שהם מקבלים טיפול) הזרקת תמיסה לעירוי שהכילה מי מלח.
- ג. קבוצת האֵינְבוּ-נלוקסון במינון נמוך: קיבלו באופן מודע (לכך שהם מקבלים טיפול) הזרקת תמיסה לעירוי שהכילה נלוקסון במינון 4 מ"ג.
- ד. קבוצת האֵינְבוּ-נלוקסון במינון גבוה: קיבלו באופן מודע (לכך שהם מקבלים טיפול) הזרקת תמיסה לעירוי שהכילה נלוקסון במינון 10 מ"ג.

בעיות מתודולוגיות, מאמרו הפך לאחד המצוטטים ביותר במחקר האֵינְבוּ (מעל 1,000 ציטוטים) ועורר בתקופה ההיא סערה (סנסציה), כיוון שהראה כי ייתכן שתוצאות מחקרים רבים יוחסו בטעות לתרופה במקום לאֵינְבוּ. ביצ'ר היה ממקדמי הכנסת ניסויים אקראיים עם סמיות כפולה במחקר הקליני.

שיפור קליני לאחר מתן אֵינְבוּ

בניסויים רבים בהם חולים מקבלים טיפול התערבותי כמתן תרופה או ניתוח כלשהו, נצפה שיפור קליני. אף כאשר ניתן אֵינְבוּ נצפה לרוב שיפור במצב החולה. השיפור שחל במצב המטופלים במקרה האחרון, אינו נובע רק מההשפעה הפסיכוכימית של האֵינְבוּ (כלומר נובע מהאמונה של המטופל שהטיפול אכן עוזר לו ללא שינוי פיזיולוגי במסלולים גורמי המחלה), אלא הוא תוצאה של גורמים רבים. לעיתים זהו ההליך הטבעי של המחלה ותו לא; למחלות רבות יש עליות ומורדות בעוצמת התסמינים שהן אינן תוצאה של התערבות כלשהי. בנוסף, כאשר אנו מודדים את תסמיניו של המטופל, קיימת תמיד גם תופעה סטטיסטית של רגרסיה (חזרה) אל הממוצע. ככל שהתוצאה הראשונית רחוקה יותר מהממוצע, כך באופן סטטיסטי יש סיכוי רב יותר שבמידה הבאה התוצאה תהיה קרובה יותר לממוצע. שיפור זה במדידה לכאורה, מיוחס במקרים רבים בטעות לאֵינְבוּ. מובן שגם הטיות במחקר, בדיווח או בפענוח הנתונים, או התערבות נוספת עשויות להדגים שיפור המיוחס לאֵינְבוּ.

אך כיצד פועל "האֵינְבוּ האמיתי" – כלומר האפקט הפסיכוכימית של ההתערבות?

הפסיכולוגיה של האֵינְבוּ

תיאוריות רבות הועלו בניסיון להסביר באילו מנגנונים פסיכולוגיים פועל האֵינְבוּ. ניתן לסווג את התיאוריות הללו לשתי גישות מרכזיות. האחת – אֵינְבוּ פועל במנגנון של ציפייה (Expectation) [9], כלומר ההשפעה היא קוגניטיבית. לדוגמה, כאשר ניתנת למטופל תרופה להפחתת כאב, הוא מצפה לשיכוך הכאב, והאֵינְבוּ גורם למענה על הציפייה ולהשפעה על התהליכים במוח הקשורים בוויסות כאב. השנייה – אֵינְבוּ פועל במנגנון של התניה (Conditioning) [10]. כלומר מדובר בהתניה פבלובית. כשם שהכלבים של פבלוב למדו לקשר את צלצול הפעמון עם אוכל ולכן הצלצול גרם אצלם להפרשת רוק גם ללא קשר להופעת האוכל, כך המטופל לומד לקשר את בליעת הכדור עם הקלה בכאבים, ולכן גם בליעת כדור אֵינְבוּ תפעיל אצלו חלקים מסוימים במסלולי שיכוך הכאב. כיום הדעה הרווחת בקרב חוקרים רבים בתחום היא ששני המנגנונים פועלים במקביל [11], המנגנון הקוגניטיבי של הציפייה ומנגנון ההתניה-דרך למידה, יחד עם מנגנונים פסיכולוגיים נוספים כוויסות חרדה (Anxiety modulation), מערכות התגמול (Reward) ועוד.

כיצד פועלת הפסיכולוגיה של "אפקט האֵינְבוּ" על המוח?

הנירוביולוגיה של האֵינְבוּ

בשנת 1978 פורסם מאמר ב-Lancet על ידי Levin וחב' [12] ובו טענו המחברים, כי השפעת שיכוך הכאבים של אֵינְבוּ יכולה להיחסם בתרופה נלוקסון (Naloxone). ידוע, כי תרופה זו מעכבת את השפעתם של משככי הכאבים האופיואידיים על ידי חסימת

מלח, לאחר שנאמר להם כי החומר יגרום להגברת הכאב. כאשר הוסיפו לתמיסה (בלי ידיעת הנבדקים) אנטגוניסט ל-CCK, אפקט ה-*Nocebo* נעלם. ואכן, נמצא כי הגברת חרדה סביב כאב גורמת לשפיעול של CCK המשפיע על העברת כאב [17]. לעומת זאת, אפקט ה-*Nocebo* לא נחסם על ידי תוספת של נלוקסון.

אפקט ה-*Nocebo*, כלומר ההשפעה השלילית של התערבות בעקבות ציפייה לכך מעלה שאלה אתית משמעותית בנוגע לעומק הדיון שצריך לנהל עם חולים על השפעות הלוואי האפשריות של טיפול המוצע להם. הנוהל המקובל כיום מחייב את הרופא המטפל לערוך דיון מעמיק עם המטופל לגבי השפעות הלוואי האפשריות של הטיפול. מבלי לפגוע בתקפותה של חובה זו הנובעת גם ממניעים רפואיים-משפטיים, יש לזכור שעצם קיום הדיון ואזכור השפעות הלוואי עלולים לגרום להופעתן. לכן מומלץ לערוך את הדיון באופן כזה שבו מחד גיסא, המטופל יקבל את המידע הדרוש לו להחלטה מושכלת לגבי הטיפול המוצע, ומאידך גיסא לזכור שעיסוק נרחב בהשפעות הלוואי עלול לגרום להופעתן ולפעול בסופו של דבר לרעת המטופל.

לסיכום

לאפקט ה-*איינבו* השפעה נרחבת על מצבי בריאות וחולי ועל התגובה לטיפול. המחקר בתחום מסייע להבנת קשרים מורכבים בין גוף ונפש, ויכול למטב משמעותית את השפעות הטיפול. במחקרים חדשים מודגם כיצד "אטמוספירת הטיפול" – אופי הטיפול, סביבת החולה, יחס הצוות הרפואי ועוד – משפיעה על הצלחת הטיפול. במחקרים נירוביולוגיים מנסים החוקרים להתחקות אחר מנגנונים פיסיוולוגיים המעורבים באפקט ה-*איינבו*, כגון הפעלת המסלול האופיואידים לאחר התניה באמצעות טיפול באופיואידים, אך אנו עדיין רחוקים מהבנה מלאה של מסלולים אלו.

מחבר מכותב: עשהאל לובוצקי

מרכז רפואי שערי צדק, ת.ד. 3235, ירושלים

טלפון: 02-6555445

פקס: 02-6555297

דוא"ל: asaelub@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. Hróbjartsson A & Gøtzsche PC, Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 20; CD003974.
2. Kong J, Spaeth R, Cook A & al, Are all placebo effects equal? Placebo pills, sham acupuncture, cue conditioning and their association. *PLoS One*, 2013 31;8:e67485.
3. Bensing JM & Verheul W, The silent healer: the role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns*, 2010;80:293-9.
4. Buckalew LW & Coffield KE, An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol*, 1982;2:245-8.
5. LeWitt PA & Kim S, The pharmacodynamics of placebo: expectation effects of price as a proxy for efficacy. *Neurology*, 2015 24;84:766-7.
6. Moher D, Jadad AR, Nichol G & al, Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and

ה. קבוצת הנלוקסון במינון גבוה בהיחבא: קיבלו הזרקת תמיסה מבלי ידיעתם (הזרקה לעירוי מאחורי וילון) שהכילה נלוקסון במינון 10 מ"ג.

תוצאות הניסוי המפיתעות:

בקבוצה שלא קיבלה כל טיפול (קבוצה א'), לא נצפה שינוי בדרכי הנשימה ("שינוי נשימתי"). בקבוצה שקיבלה *איינבו* (קבוצה ב') ובקבוצה שקיבלה נלוקסון במינון נמוך (קבוצה ג') חל דיכוי בדרכי הנשימה. לעומת זאת, בקבוצה שקיבלה נלוקסון במינון גבוה (קבוצה ד') לא חל שינוי בדרכי הנשימה. מניתוח התוצאות עולה, כי מתן *איינבו* ללא התניה מוקדמת (לפני הניתוח) לא גרם לשינוי בדרכי הנשימה, ולעומת זאת לאחר התניה עם חומר אופיואידים, מתן *איינבו* אכן גרם לדיכוי של דרכי הנשימה. אפקט ה-*איינבו* שהובא כאן יכול להיחסם על ידי נלוקסון כתלות במינון, כאשר האפקט מתבטל בעקבות מינון גבוה.

תוצאות דומות התקבלו גם בקבוצה שקיבלה נלוקסון במינון גבוה בהיחבא (קבוצה ה'). בקבוצה זו לא חל שינוי בדרכי הנשימה, עובדה המוכיחה שלנלוקסון בעצמו אין השפעה ממריצת נשימה שמקזזת את אפקט דיכוי הנשימה של ה-*איינבו*, אלא שהנלוקסון חוסם את אפקט ה-*איינבו*, אם הוא קיים. **בנדטי** וחב' הראו, כי מתן *איינבו* לאחר התניה יכול להשפיע גם על פרמטרים פיזיולוגיים אובייקטיביים (כמו נשימה), אף בלי שהמטופלים מודעים להשפעה זו. כלומר אפקט ה-*איינבו* חרג מן ההשפעה על כאב ומדהווה הסובייקטיבי של המטופלים. אפקט ה-*איינבו* נחסם לחלוטין על ידי מתן נלוקסון, החוסם קולטנים אופיואידים, אך רק במידה וניתן במינון גבוה. כלומר הוכח שוב ש-*איינבו* יכול לשפיע מסלולים אופיואידים בגוף האדם.

בעבודות חדשות הודגם, כי אפקט ה-*איינבו* אינו פועל בהכרח במסלולים אופיואידים, אלא שהוא תלוי בסוג ההתניה. כאשר ההתניה הייתה עם חומרים אופיואידים אזי גם אפקט ה-*איינבו* פעל דרך מסלולים אופיואידים ונחסם על ידי נלוקסון. אך כאשר ההתניה נעשתה בחומרים לא אופיואידים, ה-*איינבו* פעל במסלולים אחרים, כגון המסלול האנדוקנבינואידים, ולכן האפקט נחסם על ידי *Rimonabant* (חסם לקולטנים קנבינואידים), אך לא על ידי נלוקסון [14].

אפקט ה-*איינבו* נצפה גם במחקרים על בעלי חיים. בעבודה על עכברות הראו חוקרים, כי ניתן להשרות אפקט *איינבו* ולחסום אותו על ידי נלוקסון, אם ההתניה הייתה במנגנון האופיואידים [15]. במחקר, הציבו את העכברות על צלחת חמה ומדדו זמן עד שהעכברה הגיבה לחום בכפות הרגליים בליקוק כפות רגליה, בקפיצה מהצלחת וכדו' (הזמן המרבי היה 60 שניות למניעת נזק לרקמות). כאשר ניתן מורפין לעכברות, התארך זמן השהייה על הצלחת וכך היה גם כאשר ניתן *איינבו* במקום מורפין. אם ניתן *איינבו* וגם נלוקסון נעלם האפקט של הארכת הזמן, וזמן השהייה על הצלחת חזר לערכים טרם ההתניה. גם התניה במתן חומר לא אופיואידים – אספירין, האריכה את השהייה ולאחר מכן מתן *איינבו* הניב את אותן התוצאות של הארכת משך השהייה על הצלחת. אולם אפקט *איינבו* זה, שהופק על ידי חומר לא אופיואידים, לא נחסם על ידי מתן נלוקסון.

בעבודות אחרות הודגם אפקט הפוך מה-*איינבו* – *Nocebo*, כלומר השפעה לרעה בעקבות ציפייה לאפקט מזיק. במחקר שנבדק בו האם ניתן לחסום את אפקט ה-*Nocebo* באמצעים פרמקולוגיים, הודגם כי ניתן לחסום אפקט זה על ידי *Cholecystokinin (CCK) antagonist* [16]. הנכללים במחקר היו אנשים לאחר ניתוח אשר התלוננו על כאב קל. אפקט ה-*Nocebo* הופק (לאחר הסכמתם) על ידי הזרקת תמיסת מי

- checklists. *Control Clin Trials*, 1995;16:62-73.
7. *Graves TC*, Commentary on a case of hystero-epilepsy with delayed puberty: treated with testicular extract. *Lancet*. Volume 196, Issue 5075, Dec 1920, Pages 1134-1135.
 8. *Beecher HK*, The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 1955;159:1602-6.
 9. *Fields HL & Price DD*, Toward a neurobiology of placebo analgesia. in *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*, ed Harrington A (Harvard UP, Cambridge, MA), 1997, pp 93-116.
 10. *Voudouris NJ, Peck CL & Coleman G*, Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*, 1989;38:109-16.
 11. *Amanzio M & Benedetti F*, Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*, 1999 1;19:484-94.
 12. *Levine JD, Gordon NC & Fields HL*, The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 1978 23;2:654-7.
 13. *Benedetti F, Amanzio M, Baldi S & al*, Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci*, 1999;11:625-31.
 14. *Benedetti F, Amanzio M, Rosato R & Blanchard C*, Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2011 2;17:1228-30.
 15. *Guo JY, Wang JY & Luo F*, Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol*, 2010;24:1561-7.
 16. *Benedetti F, Amanzio M, Casadio C & al*, Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, 1997;71:135-40.
 17. *Colloca L & Benedetti F*, Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007;20:435-9.