



DIAGNOSTIK OCH TERAPIPLANERING, DEL 2:

Här inleds den andra delen i den nordiska artikelserien med temat diagnostik och terapiplanering, som startade i förra numret av Tandläkartidningen.



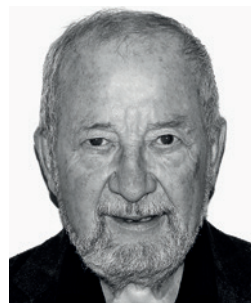
Accepterad för publicering 16 september 2014. Artikeln är översatt från norska av Nordisk Oversættergruppe, Köpenhamn.

# Placebo- och noceboeffekt

**Inom odontologin har man observerat placebo-effekter i samband med behandling av käkledsbesvär och myofasciellt smärtsyndrom, medan noceboeffekter kan vara en bidragande faktor hos personer som anser sig vara kvicksilverförgiftade av amalgam eller har tandvårdsrädsla på grund av tidigare traumatiska upplevelser hos tandläkaren. Det är allmänt accepterat att patientkommunikation, rutiner och omgivning kan ha betydelse för placebo- och noceboreaktioner.**

I medicinska ordböcker definieras placebo (latin: jag ska behaga) som en inaktiv behandling som kan ge positiv fysiologisk, beteendemässig, emotionell och kognitiv effekt hos en patient som resultat av förväntningar på en sådan effekt. Nocebo (latin: jag vill skada) är motsatsen till placebo. Negativa förväntningar kan leda till sämre effekt, eventuellt till att man upplever biverkningar som i realiteten inte är biverkningar. Detta gäller inte bara läkemedel, utan många andra former av påverkan kan leda till sådana reaktioner.

Diskussionen om placebo och nocebo är inte ny. Enligt Kaada (1989) är åkommor där det finns stor möjlighet för en placeboeffekt ofta av funktionell, psykosomatisk karaktär såsom smärta, huvudvärk, magbesvär, angina pectoris, hypertoni, astma, urticaria, illamående, svettningar, ångest, depression och liknande. Många av dessa tillstånd kan induceras genom nocebo [1]. Molin (1991) satte placeboeffekter i samband med bland annat smärtproblematik inom odontologi och behandling av käkledsbesvär, som i många fall svarar på vilken behandling som helst [2]. Molin nämnde också möjligheten till noceboeffekter på grund av



## Författare

**Nils Jacobsen** (bild), professor emeritus, Nordisk Institutt for odontologiske materialer, NIOM as, Oslo, Norge.  
E-post: n.j.jacobsen@niom.no

**Arne Hensten**, professor, Universitetet i Tromsø; Nordisk Institutt for odontologiske materialer, NIOM as, Oslo, Norge.

påverkan från massmedia. De psykologiska mekanismerna som dessa två författare beskriver är i stort sett desamma som de vi diskuterar i dag. Under de senaste åren har forskning på området dock använt sig av experimentella psykoneurologiska metoder, kompletterade med direkt observation av hjärnans aktivitet för att belysa placebo- och noceboeffekten. Samtidigt har man fått större förståelse för betydelsen av dessa fenomen i alla patientkontakter.

Häuser och medarbetare (2012) gör följande sammanfattning: I varje behandlingssituation måste man skilja mellan specifik och ospecifik behandlingseffekt. Den specifika effekten är kopplad till själva behandlingen eller läkemedlet, medan den ospecifika effekten kan vara gynnsam (placebo) eller ogynnsam (nocebo), beroende på omständigheterna [3]. Placeboeffekten kan ha särskild betydelse i samband med alternativa behandlingsformer där man ofta inte har någon logisk medicinsk förklaring till att en behandling ger resultat.

Avsikten med det följande är att ge en förenklad översikt över de psykologiska mekanismer som är involverade och ge en bild av vilken betydelse placebo- och nocebofenomen har inom medicin och odontologi.

## HUR FUNGERAR PLACEBO?

Det finns två huvudmekanismer för placebo: betingning och förväntan. Betingning bygger på inlärning genom association, enligt Pavlov. Man antar då att den betingade reaktionen är starkare än förväntningarna. Betingning är en omedveten process som äger rum i det autonoma nervsystemet. Ett exempel på betingning är att verkningss-

lösa tabletter som liknar aspirin kan ge smärtstillande effekt hos patienter som tidigare använt aspirin. Kontexten är alltså avgörande. Såväl verbala uttalanden som syn-, ljud- och doftstimuli kan ge placeboeffekter av detta slag. Det betyder att mötet med läkare, tandläkare, sjuksköterskor, sjukhus, mottagningar, sprutor och vanliga undersökningar kan vara avgörande. Förväntan är en besläktad, medveten process där tron på att behandlingen eller läkemedlet har en viss verkan spelar in. Mellan dessa psykologiska mekanismer (betingning och förväntan) är gränserna dock oklara, eftersom även förväntan kan skapas genom inlärning [4]. Placeboresponsen kan således utvecklas både omedvetet och medvetet. I det första fallet sker en inlärningsprocess genom association med speciella nyckelord eller fenomen som uppträder samtidigt. Vid upprepade associationer mellan ett speciellt nyckelord eller fenomen och ett speciellt resultat blir detta resultat en medveten förväntan.

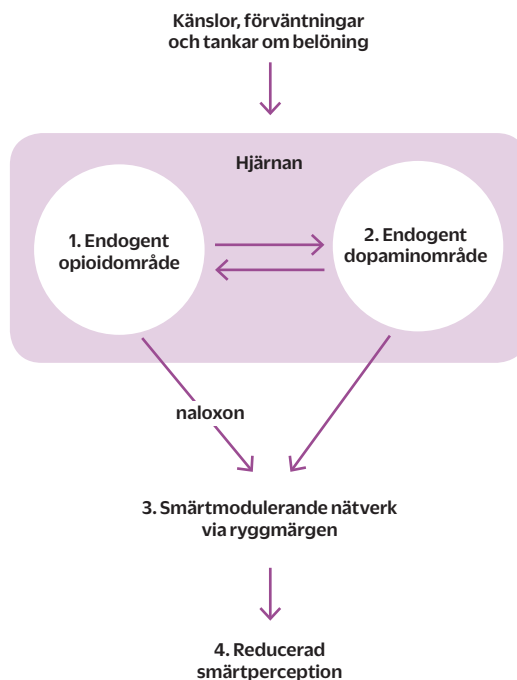
Placeboeffekten är kopplad till vissa neurotransmittorer i centrala nervsystemet. Två mekanismer framhävs: Bildandet av opioider, som endorfiner och enkefaliner, och dopamin, som är ett annat signalämne mellan nervcellerna i hjärnan. Scott et al [5] påvisade aktivering av både opioid och dopamin i bestämda områden i hjärnan, både vid standardiserad analgesi och vid placeboinducerad analgesi efter experimentellt framkallad smärta. Placeboanalgesi har varit en viktig del i placebo-forskningen [6], se den förenklade illustrationen i figur 1.

#### OPIOIDEFFEKTEN

Placebomekanismen vid förväntan kopplas främst till stimulering av endogena opioider. Dessa opioider är en gemensam beteckning på ämnen som binds till och hämmar de receptorer i centrala nervsystemet som ger upphov till smärta, oro och obehag. Det är samma receptorer som de exogena opiaterna (morfin, heroin, kodein et cetera) binder sig till och som framkallar ett rus. En välkänd endogen opioid är endorfin (ordet är en sammansättning av endogen och morfin) som bland annat stimuleras vid fysisk aktivitet genom flera steg av hjärnaktivitet. Det är därför man känner välbehag efter en ansträngning. Opioideffekten hämmas av naloxon, en opioidreceptorantagonist som bland annat används för att förhindra dödsfall på grund av heroinöverdos. Inom forskningen tolkas hämningen av naloxon som ett bevis för att opioidmekanismen är verksam [4].

Experimentell smärtstimulering har till exempel använts för att illustrera hur placeboinducerad smärtlindring verkar. Smärta framkallades genom att ett svidande preparat (kapsaicin) injicerades i armar och ben. Därefter applicerades en overksam kräm på det ena stället, med information om att det skulle vara ett bra lokalanestetikum. Man påvisade en tydlig analgetisk effekt på den extremitet där man hade smörjt på kräm. När man upp-

#### I. Mekanismer vid placebo-dämpning av smärta



repade experimentet efter att ha gett en intravenös injektion av opioidantagonisten naloxon fick man emellertid ingen sådan effekt. Detta tolkades som bevis för att placeboeffekten orsakades av det endogena opioidsystemet. Liknande experiment har företagits med metoder som kunde skilja mellan opioid- och dopaminsystemet [7].

#### DOPAMINEFFEKTEN

Den andra placebomekanismen är kopplad till dopamin, som är ett viktigt signalämne i impulserna mellan nervceller på bestämda platser i hjärnan. Dopaminer har också betydelse för kontrollen av viljestyrda rörelser. Motoriska problem vid Parkinsons sjukdom orsakas av brist på dopamin på grund av att vissa nervceller i hjärnan bryts ner. Dopamin har betydelse för belöningssystemet och frisätts både vid lustbetonade aktiviteter och av berusningsmedel som kokain, amfetamin och metamfetamin. I likhet med opioidantagonister finns också dopaminreceptorantagonister (haloperidol) som bland annat används vid överdos av relaterade berusningsmedel. Opioid- och dopaminsystemen är sannolikt förbundna med varandra [4]. Det kan tänkas att förväntningar på ett visst resultat av en behandling frigör dopamin, som i sin tur påverkar opioidsystemet, och omvänt. I båda fallen uppnås en mätbar effekt orsakad av medicinskt överksamma faktorer (placebo). Det är till exempel möjligt att akupunktur kan verka genom att endogena opioider frisätts [8].

**Figur 1.** Yttre stimuli (placebo) påverkar endogena opioid- (1) och dopaminneurotransmittorområden (2) i hjärnan. Signalerna följer ett smärtmodulerande nätverk som går "uppfifrån och ner" (3) via ryggmärgen och kan minska smärtförmågan (4). Skillnaden mellan opioid- och dopaminaktivitet visas när man tillför naloxon, som kan blockera opioid men inte dopamin. Teorierna baseras på mätning av smärta under olika placebo-påverkan hos frivilliga patienter. Aktiviteten i respektive hjärnområde kan följas med hjälp av fMRI (funktionell magnetisk resonansavbildning) [4].



**”Ett exempel på betingning är att verkningslösa tabletter som liknar aspirin kan ge smärtstillande effekt hos patienter som tidigare använt aspirin.”**

#### HUR FUNGERAR NOCEBO?

Noceboeffekten måste betraktas som ett resultat av uteslutande psykologiska mekanismer. Patienter som tidigare fått cellgifter kan bli dåliga bara av att återse sjukhuset eller den person som utförde behandlingen. Nocebofenomenet är föremål för både biokemisk och neuroendokrin forskning. Enligt Jakovljevic [9] är emellertid terminologin inte alltid tillräckligt entydig för att kunna beskriva förhållandet mellan sinne och kropp. Jakovljevic skiljer mellan specifik och generell nocebo. Uttrycket specifik nocebo används när en person väntar sig ett negativt resultat av ett bestämt fenomen och får just det. Generell nocebo blir resultatet när personen är generellt pessimistisk och ängslig av sin natur. Dessa personlighetstyper verkar vara mer utsatta för nocebofenomen än andra [10]. Jakovljevic drar för övrigt paralleller till antropologin där man använder ritualer, eventuellt i kombination med ett naturpreparat, för att skada. Sådan framkallad rädsla kan vara livsfarlig och används till exempel vid voodoo [9]. En jämförbar tradition i den samiska kulturen är magi och trollkonster.

Scott et al [5] visade att en noceboeffekt i form av upplevd smärta när man förväntar sig smärta, men utan smärttillförsel, var kopplad till deaktivering av opioid- och dopaminfrisättningen i samma områden i hjärnan som aktiverades vid placeboeffekten. Det skulle kunna tyda på att nocebo och placebo bygger på samma reaktioner, dock motsatta, det vill säga att nocebo är placebos ”onda tvilling”. Detta är emellertid inte hela förklaringen. Andra forskare har visat att oro (ångest) inför förväntad smärta, alltså en noceboeffekt, också kan ge en direkt smärtökning genom neurotransmittorn kolecystokinin i hjärnan. Kolecystokinin är ett hormon som utsöndras i tarmen och medverkar i fettomsättningen, men det fungerar också som smärttransmittor i vissa hjärnceller [11]. Den framkallade oron kan också leda till ökad aktivitet i den så kallade HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln) med ökad produktion av ACTH (adrenokortikotrop hormon) och kortisol som påverkar en rad kropps-funktioner, bland annat endokrina systemet och immunsystemet, och är centralt vid utveckling av stressrelaterade sjukdomar.

#### HJÄRNA OCH KROPP

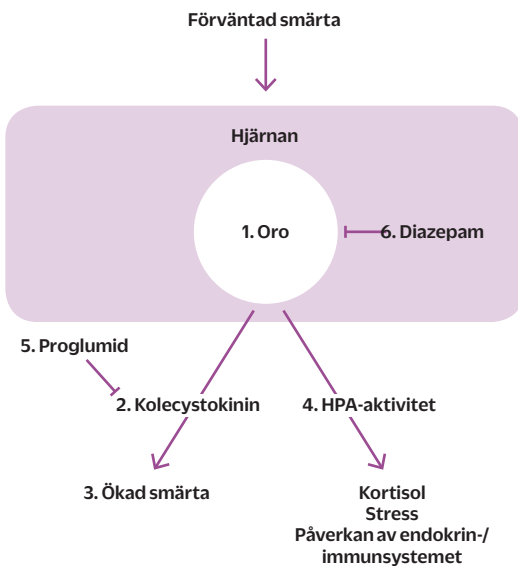
Teorierna om placebo- och nocebomekanismerna baserar sig på experimentell användning av farma-

kologiska verktyg som receptorantagonister, som kan blockera neurotransmittorer som opioider (naloxon), dopamin (haloperidol) och kolecystokinin (proglumid) samt behandla ångest (bensodiazepiner), se förenklad illustration i figur II. Dessutom har avancerade tomografimetoder, som funktionell magnetisk resonansavbildning (fMRI), gjort det möjligt att se vilka delar av hjärnan som är aktiva under olika experimentella förhållanden. Det visar sig att samma områden i hjärnan aktiveras vid placebosmärtlindring som vid smärtlindring med läkemedel. Sådana observationer bekräftar uppgifter från neurofarmakologisk forskning som har visat hur kognitiv påverkan kan inverka på fysiska tillstånd [11]. Både djurförsök och observationer på människa tyder på att immun- och hormonresponsen också påverkas via placebo- och nocebomekanismerna, något som gör att dessa mekanismer har betydelse i många etiologiska och terapeutiska förhållanden. Sammantaget utgör placebo- och noceboeffekten en konkret psykosocial mekanism som förändrar kemi och signaler i bestämda delar av hjärnan på ett sätt som kan observeras vid fMRI. Att placebo- och noceboaktiviteten är beroende av en överordnad hjärnverksamhet visas genom att effekten minskar eller försvinner vid Alzheimers sjukdom, när frontalloberna är allvarligt drabbade [12].

#### PLACEBO OCH NOCEBO VID PATIENTKONTAKT OCH I KLINISKA FÖRSÖK

I terapeutens vardag spelar placeboeffekten en viktig roll. Både kommunikationen med patienten och kontexten för patientkontakten är viktiga för resultatet. Information om korrekta men dock osannolika förbehåll vad gäller behandlingsresultatet kan förstora upp av patienten och störa resultatet av behandlingen genom att sätta igång nocebomekanismer. Också övrig kontext, till exempel lokaler och instrument, har betydelse för patientens reaktion. Man har kunnat visa att små variationer i sättet att injicera vätska (intravenöst eller intramuskulärt) eller tablettens form, storlek och färg kan ha betydelse för hur stor förbättring patienten upplever. Konkreta diagnoser kan också bidra. Symtom som hosta, smärta, trötthet och liknande behandlas med bättre resultat om det finns en diagnos, korrekt eller ej [13]. Placebofenomenet ingår i kommunikationsdelen vid utbildning av sjukvårdspersonal och kan utnyttjas även i daglig praxis, inte olik det sätt varpå husläkarna förr uppträdde innan man hade de medicinska kunskaperna som ligger till grund för moderna behandlingar. Här kan det dock uppstå etiska problem: Kan man dölja en känd biverkningsrisk eller ge ett överksamt läkemedel utan att informera patienten, i hopp om att förhindra nocebo eller uppnå placebo? Under alla omständigheter bör behandlaren tänka på att ett lyckat resultat består av tre komponenter; naturlig förbättring, pla-

## II. Mekanismer vid noceboinducerade reaktioner förutom opioid- och dopamintransmittorer



ceboinducerad förbättring och förbättring som resultat av aktiv behandling (figur III).

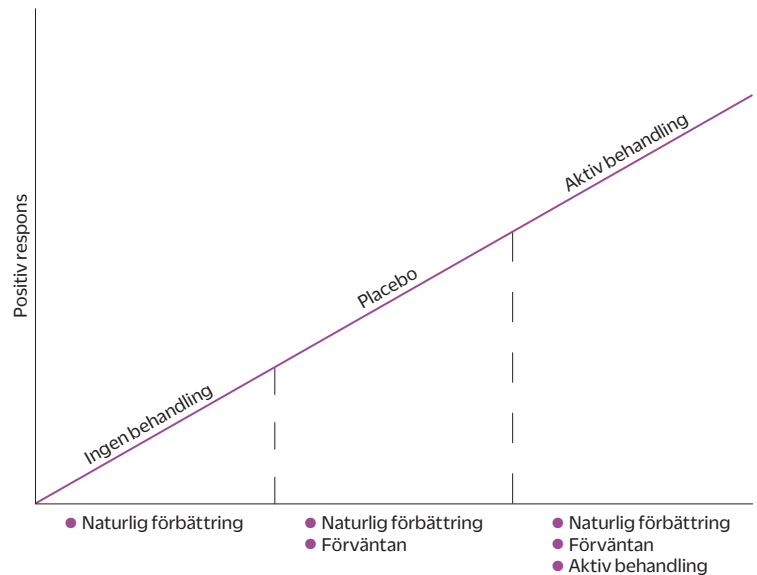
Placebo- och noceboproblematiken finns också i kliniska prövningar där man försöker klargöra effekten av en behandlingsform eller ett läkemedel. Hur man utformar patientinformationen i det informerade samtycket är mycket viktigt för att undvika noceboeffekter [14]. Lika viktigt är det att kunna bedöma placeboeffekten. Den gylene standarden är den så kallade randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade varianten, där varken patient eller forskare vet vem som får det presumtiva verksamma läkemedlet och vem som får en farmakologiskt överksam variant (placebo). Man måste räkna med att placeboeffekten kan förekomma både som en tilläggs effekt till den farmakologiska effekten och som enda effekt i den farmakologiskt överksamma gruppen. I de fall det är möjligt är det därför bra att jämföra med en grupp som inte får någon behandling alls. Smärtlindring efter avlägsnande av en tredje molar har ofta använts som metodik för att bedöma effekten av smärtstillande medel [15].

### ALTERNATIVA BEHANDLINGSFORMER OCH PLACEBOFENOMEN

Placebofenomenet öppnar upp för att man kan förvänta sig en viss effekt av alternativa behandlingsmetoder som inte bygger på traditionell, medicinsk kunskap, till exempel akupunktur, homeopati och healing av olika slag.

Akupunktur för behandling av smärta har varit särskilt uppmärksammat i forskningssammanhang.

## III. Respons vid patientbehandling



Västerländska forskare förnekar inte att akupunktur kan fungera, men man har svårt att acceptera resonemangen bakom energiflöden, akupunkturpunkter och meridianer som ingår i tekniken, eftersom de inte är observerbara fysiologiska enheter. Forskarna tror att nålstick sätter igång nervimpulser som går via centrala nervsystemet till hjärnan, som i sin tur frisätter neurotransmittorer som dämpar smärtförmågan. Flera studier tyder på att akupunktur kan leda till frisättning av endogena opioider [8]. Problemet är att både ”fuskstick” av olika slag och akupunktur kan ge ungefär samma smärtlindring, till exempel vid myofascialt smärtsyndrom [16] eller vid ryggsmärtor. Akupunktur mot ryggsmärtor, ”fuskstick” eller ej, ger bättre smärtlindring än traditionell, konservativ behandling i form av fysioterapi och smärtstillande läkemedel efter behov. Enligt Haake och medarbetare kan akupunktur därför betecknas som en elegant form av placebo som bygger på förväntningar [17]. Ett liknande resonemang kan användas för att belysa positiva effekter vid andra behandlingsformer, exempelvis homeopati [18]. Tilläggs bör att de olika organisationerna för alternativa behandlingsformer inte är eniga i dessa synpunkter.

### MILJÖ, MEDIA OCH MÖJLIGA NOCEBOFAKTORER

Dagens samhälle är i allt högre grad inriktat på miljöförhållanden och lägger stor vikt vid kontroll av potentiellt toxiska faktorer kopplade till livsmedel, förbrukningsmaterial och bostadsmiljö. Här har media en viktig informationsroll, men kan ibland

**Figur II.** Oro (1) aktiverar neurotransmittorn kolecystokinin (2) som orsakar smärta. (3). Oro stimulerar också HPA-axeln (4) (hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln) som leder till stressrelaterade reaktioner och påverkar immunsystemet och det endokrina systemet. HPA-aktiviteten mäts med kortisol. Proglumid (5) blockerar endast kolecystokininbaserad smärta, medan lugnande diazepam (6) verkar både på smärta och på HPA-axeln. Mätning av smärta och kortisol efter olika nocebo-påverkningar ger forskarna möjlighet att diskutera mekanismerna [10].

**Figur III.** Förbättring vid patientbehandling består av tre komponenter; naturlig förbättring, resultat på grund av förväntan om förbättring (placebo) och resultat av den aktiva behandlingen. Komponenternas inbördes storlek varierar med omständigheterna [8].



också bidra till att förmedla en snedvriden bild av vissa fenomen som kan ligga till grund för noceboreaktioner, tillsammans med folkliga föreställningar om riskfaktorer med vattenådror, högspänningsledning och mobiltelefoner [19]. Göthe och medarbetare har infört beteckningen ”miljösomatiseringsyndrom” på sjukdomar som uppkommer under dessa omständigheter [19]. Patienterna kan få symtom som trötthet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning och smärtor i olika delar av kroppen, samt sömn- och koncentrationssvårigheter.

De utslagsgivande faktorerna varierar med tidsperioden. Under andra världskriget, då man använde ved och kol till uppvärmning, blev sjukvården i Sverige överbelastad av patienter som trodde att de var koloxidförgiftade. Under 1980-talet blev människor sjuka av elektriska fält från datorer, när dessa började användas [19]. Det sistnämnda förekommer fortfarande, plus reaktioner som tillskrivs många andra elektriska källor. Masspsykogen sjukdom som följd av misstanke om toxiska gaser har också förekommit. En lärare hade känt gaslukt i klassrummet och slog larm. Många elever blev bevisligen sjuka, men ingen gas kunde påvisas i miljön, inte heller några toxiska ämnen i elevernas blod eller urin [20].

#### NOCEBO- OCH PLACEBOREAKTIONER SOM RÖR ODONTOLOGI

Under 1950-talet gick diskussionens vågor höga om vilka sjukdomar man kunde riskera att få på grund av fluortillsatser i dricksvatten. I en amerikansk småstad meddelade myndigheterna att man skulle börja tillsätta fluor ett bestämt datum. Folk blev omedelbart sjuka. Senare avslöjades att man ännu inte hade börjat med fluortillsatsen. I efterhand är det frestande att kalla detta en noceboeffekt som byggde på förväntningar om en sjukdomsrisk, innan begreppet nocebo hade börjat användas. Under 1980-talet talades det mycket i de nordiska länderna om så kallade galvaniska strömmar mellan olika metaller i tandrestaureeringar. Människor fick diffusa symtom i munhålan och andra kroppsdelar på grund av ”oral galvanism” [19].

Även placebofenomenen har sin plats i den kliniska odontologin. Här har käkledsbesvär eller MPD (myofascial pain dysfunction) stått i centrum för diskussionen. Efterkontroll av kvinnor som behandlats för dessa symtom visade redan under 1980-talet att alla typer av behandlingar hjälpte, oavsett om det var bettskenor, inslipning

av ocklusionen, fysioterapi eller biopsykosocial behandling. Det kan tyda på att placeboeffekten spelade in [21]. Detta synsätt fick senare stöd av andra forskare som påpekade att både behandlaren och patientens personlighet, verbal och icke-verbal kommunikation och hela miljön på mottagningen kan ha betydelse. Dyra behandlingar var inte bättre än andra [22]. Kliniska försök har visat att bettskenor som sitter i gommen kan ge (nästan) lika effektiv smärtlindring som en tillpassad skena [8, 23]. Av etiska skäl är det dock svårt att utföra ”rena” kliniska försök på ett sätt som gör att placeboeffekten tydligt kan påvisas.

#### AMALGAM- OCH KVICKSILVERPROBLEMATIK

Fenomenet oral galvanism ersattes så småningom av frågor som rörde utsöndring av kvicksilver från amalgamfyllningar och risken för toxiska effekter hos patienterna. Syftet är inte här att behandla hela problemkomplexet utan att peka på möjligheten att noceboeffekter kan bidra.

Under de senaste två årtiondena har mycket forskning och många utredningar ägnats åt riskerna för att patienter med amalgamfyllningar ska bli sjuka på grund av kvicksilverläckage. Biverkningsgruppen för odontologiska biomaterial i Bergen gjorde en psykologisk undersökning av personlighetsprofilen hos patienter som sa sig lida av amalgamförgiftning. De visade en övervikt av personlighetsdrag som hypokondri, depression, ångest och kraftlöshet [24]. Det skulle kunna peka på en större risk för noceboeffekt. Ett tvärfackligt team har senare undersökt hälsomässiga indikatorer hos patienter som fått sina amalgamfyllningar utbytta jämfört med patienter som inte fått det. I undersökningen användes ett strukturerat frågeschema och man kunde visa en viss förbättring av subjektiva symtom som trötthet, huvudvärk, ledsmärtor, dåligt minne et cetera under lång tid efter att fyllningarna bytts ut [25]. Sådana fynd öppnar upp för tolkningar som inkluderar placeboeffekter på grund av ökad omsorg från tandvårdspersonalen, att man inte längre behöver oroa sig över amalgamfyllningarna och liknande. Med andra ord är det inte omöjligt att just oron för hälsan på grund av kvicksilver och amalgam och slut på oron när fyllningarna är borta, kan illustrera både nocebo- och placebofenomenet.

#### TANDVÅRDSRÄDSLOR

Patienter med tandvårdsrädsla är välkända. Dessa patienter blir fysiskt sjuka bara vid tanken på att gå till tandläkaren. Tillståndet förvärras i väntrummet och kan bli outhärdligt när tandläkaren försöker närma sig munnen.

Forskningsrapporter i detta ämne tyder på att orsaken kan vara betingningsmekanismer, orsakade av yttre faktorer, till exempel traumatiska erfarenheter av tidigare tandbehandling. Rädslan kan också ha uppkommit genom inläring från viktiga personer i närmiljön, till exempel föräldrarna. Även



**”Av etiska skäl är det svårt att utföra ’rena’ kliniska försök på ett sätt som gör att placeboeffekten tydligt kan påvisas.”**

endogena faktorer som arv och personlighetsdrag kan spela in [26, 27]. Etiologin är multifaktoriell, men mycket tyder på att nocebofenomen är en del av komplexet.

#### DISKUSSION

Den här översikten av placebo och nocebo bygger på gamla och nya forskningsrapporter och översikter som valts ut och redovisas i förenklad form. Placebo, i form av en överksam behandling som ändå leder till förbättring, är ett relativt välkänt fenomen bland allmänheten. Med tiden har emellertid placebokonceptet utvecklats till att omfatta hela den psykosociala kontext som omger patienten. Det ger möjligheter för att verbal och icke-verbal påverkan från läkare och tandläkare kan få både positiva och negativa följder [28]. Det ger också möjligheter att förstå hur alternativa behandlingsformer kan ge lyckade resultat.

Med tiden börjar också den negativa varianten av detta fenomen att diskuteras utanför fackkretsarna. "Worried sick" är en belysande titel i *The Scientist Magazine* [29] där nocebo är temat. Det är en gammal observation att en rosallergiker kan reagera på en konstgjord ros. Det "nya" är att forskarna med tiden kan konkretisera och beskriva de fysiologiska reaktionsmönstren "uppifrån och ner" med farmakologiska data och avbildning med MRA-teknik när det gäller hjärnans aktivitet. Man kan konkret se att hjärna och kropp är ett samverkande system. Det betyder att emotionell påverkan via massmedia, som vid upplevd sjukdom relaterad till amalgam, eller aktivering av gamla trauman som vid tandvårdsrädsla, kan utlösa mycket reella sjukdomsreaktioner. För terapeuten kan det vara bra att minnas att "den inbillade sjuke" inte bara känner sig sjuk utan faktiskt kan vara det, även om vissa personlighetsprofiler kan vara vanligare.

Mycket värdefull information om nocebomekanismer kommer från smärtforskningen. Genom att inkludera även det adrenokortikala hormonsystemet och immunsystemet i dessa resonemang har man öppnat upp för ett bredare spektrum av nocebobaserade reaktioner. Svårigheterna ligger i att utforma kliniska prövningar som kan ge svar på relevanta frågor utan att de kolliderar med etiska riktlinjer.

Sammantaget finns det skäl att betrakta placebo som en medhjälpare till både läkare och tandläkare, medan nocebofenomenet både kan innebära diagnostiska svårigheter och bidra till förståelsen av till synes oförklarliga sjukdomsfenomen. Kunskaperna om vilka mekanismer som är aktiva utvecklas ständigt.

För den praktiserande tandläkaren är det tankeväckande att faktorer som språk och kroppsspråk, behandlingsrutiner och omgivande miljö kan ha betydelse för patientens reaktioner. Man kan tänka sig att kosmetisk tandvård, där man inte alltid behandlar akuta tandhälsoproblem, ändå får hälsobringande effekter utöver de kosmetiska. Å andra

## "Det 'nya' är att forskarna med tiden kan konkretisera och beskriva de fysiologiska reaktionsmönstren 'uppifrån och ner' med farmakologiska data och avbildning med MRA-teknik när det gäller hjärnans aktivitet."

sidan kan det tänkas att välmenande kommentarer om svarta och fula amalgamfyllningar kan ha gett negativa associationer och noceboutveckling. Det kan också tänkas att den tandläkare som samvetsgrant informerar om alla tänkbara biverkningar med en aktuell behandling egentligen gör sin patient en björntjänst. Det är lätt att se det etiska dilemmat i samband med sådana överväganden. Men det finns också skäl att anta att erfarna terapeuter har en intuitiv känsla för placebo- och noceboeffekter utan att behöva tänka närmare på mekanismerna.

Tack till Jan Tore Samuelsen som bidragit med underlag till illustrationerna.

#### ENGLISH SUMMARY

*Placebo/nocebo*

*Nils Jacobsen and Arne Hensten*

*Tandläkartidningen 2015; 107 (2): 50-6*

Placebo, originally defined as an inactive medication giving a positive effect, compared to nocebo, which gives the converse result. Both situations are based on expectations of a positive or negative kind. Experimental data from pain research indicates that placebo responses are caused by stimulation of endogenous opioids and release of endogenous dopamine inhibiting receptors for pain and discomfort in the central nervous system and elicits wellbeing. Contrary, nocebo may lead to deactivation of the opioid/dopamine mechanisms and may increase the pain perception by way of the nerve transmitter substance, cholecystokinin. Simultaneously, anxiety and negative expectations may cause nocebo-related increased activity of stress related hormones, which affect the endocrine and immune systems.

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





**"... erfarna terapeuter har en intuitiv känsla för placebo- och noceboeffekter utan att behöva tänka närmare på mekanismerna."**

## Referenser

1. Kaada B. Placebos motpol. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 814–21.
2. Molin C. Placebo- och nocebofaktorer inom medicin och odontologi. *Tandläkartidningen* 1991; 83: 820–2.
3. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 459–65.
4. Koshi EB, Short C A, 2007. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: A review of the recent literature. *Pain Practice* 2007; 7: 4–20.
5. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 220–31.
6. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurological mechanisms. *Pain* 2013; 154: 511–4.
7. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999; 19: 3639–48.
8. Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: Placebo responses and therapeutic responses: How are they related? *J Orofac Pain* 2009; 23: 93–107.
9. Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: Controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharm* 2014; 24: 333–41.
10. Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res* 2005; 58: 1211–7.
11. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2006; 26: 12014–22.
12. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharm* 2011; 36: 339–54.
13. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J* 1987; 294: 1200–2.
14. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev* 2013; 93: 1207–48.
15. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative Bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1043–8.
16. Goddard G, Karibe H, McNeill C, Villafuerte E. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. *J Orofac Pain* 2002; 16: 71–6.
17. Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture trials (GERAC) for chronic low back pain. Randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Archs Intern Med* 2007; 167: 1892–8.
18. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010; 99: 119–29.
19. Göthe C-J, Molin C, Nilsson CG. The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 1995; 36: 1–11.
20. Jones TF, Craig AS, Hoy D, Gunter EW, Ashley DL, Barr DL, Brock DB, Schaffner W. Mass psychogenic illness attributed to toxic exposure at high school. *N Engl J Med* 2000; 342: 96–100.
21. Heløe B, Heiberg AN. A follow-up study of a group of female patients with myofascial pain-dysfunction syndrome. *Acta Odontol Scand* 1980; 38: 129–34.
22. Epstein JB. Understanding placebos in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 71–4.
23. Ekberg E, Nilner M. A 6- and 12-month follow up of appliance therapy in TMD patients. *Int J Prosthodont* 2002; 15: 564–70.
24. Dalen K, Lygre GB, Kløve H, Gjerdet NR. Personality variables in patients with self-reported reactions to dental amalgam. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 310–4.
25. Sjursen TT, Lygre GB, Dalen K, Helland V, Lægrend T, Svahn J, Lundekvam BF, Bjørkman L. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. *J Oral Rehabil* 2011; 38: 835–48.
26. Beaton L, Freeman R, Humphris G. Why are people afraid of the dentist? Observations and Explanations. *Med Princ Pract* 2014; 23: 295–301.
27. Rayman S, Dincer E, Almas K. Managing dental fear and anxiety. *N Y State Dent J* 2013; 79: 25–9.
28. Eli I. Placebo/nocebo: The "biochemical" power of words and suggestions. *J Orofac Pain* 2010; 24: 333–4.
29. Schudellari M. Worried sick. *The Scientist Magazine*. <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/36126/title/Worried-Sick/>

## Vill du bidra med en vetenskaplig artikel?

Hit sänder du ditt manuskript för bedömning:  
Tandläkartidningen, Box 1217, 111 82 Stockholm  
E-post: [manus.tlt@tandlakarforbundet.se](mailto:manus.tlt@tandlakarforbundet.se)  
Tel: 08-666 15 00