

Zsigeri fájdalom, nocebo-hatások, placebo-analgézia

Bárdos György

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar,
Egészségfejlesztési és Sporttudományi Intézet, Budapest, Magyarország

Beérkezett: 2021. május 6.; Elfogadva: 2021. május 31.

Összefoglalás

A belső szervek működési zavarai gyakran származnak viselkedési, lelki vagy pszichoszociális okokból, amelyeknek nem mindig vagyunk tudatában. Minthogy ebben a folyamatban egy bonyolult neuronális hálózat játssza a fő szerepet, ezeknek a zavaroknak a diagnózisa és terápiája számos tényező manipulálását igényli.

A funkcionális gyomor-bélhuzam rendellenességek (FGID), például az irritábilisbél-szindróma (IBS), jellemző példái ennek: olyan működési zavarokról van szó, amelyek mögött jól detektálható szervi vagy biokémiai elváltozásokat nem találnak. Ilyenkor szükségesnek tűnik a komplex megközelítés, amely többféle szakember együttműködését kívánja meg. Szerepe lehet a pszichés vagy életmód terápiának, a gyógyszeres és fizikai kezelésnek is, és – ahogy ebben a cikkben megmutatjuk – a placebo-terápiának is.

Kulcsszavak: zsigeri fájdalom, nocebo-hatás, placebo, fájdalom, analgészia

Visceral pain, nocebo-effects, placebo-analgesia

György Bárdos

Eötvös Loránd University, Faculty of Education and Psychology,
Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Budapest, Hungary

Summary

Functional disorders of the internal organs frequently are results of behavioral, mental or psycho-social dysfunctions, although we are usually not conscious about it. A typical example is irritable bowel syndrome (IBS), a characteristic functional gastro-intestinal disorder (FGID), which is regularly accompanied by abdominal pain and irregular intestinal motility and defecation. It has been shown that this disorder cannot be due to a single factor, nor is it a result of a local cause. Recently researchers have proven that malfunction of a complicated neuronal network, including several brain sites, may be responsible for IBS. It is believed now that IBS is the consequence of several nocebo-effects.

IBS is a typical source of visceral pain or discomfort, a source that is frequently difficult to identify. Main factors are stimuli originating from the gastro-intestinal tract, passing through the spinal cord and reaching several brain structures, including cortical and sub-cortical sites. It has been shown that some structures become thicker while others thinner as a result of lasting visceral pain, resulting in altered top-down effects on the visceral organs. Several hormones accompany these processes resulting in a complicated network activity.

Recent research has revealed that IBS requires a complex approach, optimally provided by a therapeutic team of physicians, psychologist/psychiatrist, associates, and even the patient himself/herself. They may apply or suggest medicines, physiotherapy, lifestyle modifications, alimentary changes etc.

An important feature is that the nocebo-effect plays an important role in the generation of IBS, thus one may think the opposite phenomenon, placebo-effect could be used in the therapeutic process. And really, placebo-analgesia is a method frequently used in the therapy of IBS. Placebo-analgesia affects brain processes, including pain processing, release of hormones, including endogenous opioids, the primary pain-decreasing factors. A top-down pain-modification system exists which can be affected and activated by the placebo-analgesia thus counteracting the nocebo-effects and improving the condition of the individual.

The placebo phenomenon is interesting in itself, too. By now, the major question is not the existence of the placebo-effect but the mechanisms behind it. Recently, as brain-mapping techniques have gained their role in research, a lot of new information proves that the placebo-effect (as well as the nocebo-effect) is a complex phenomenon that involves several different brain sites, including the brain cortex and the limbic system, respectively.

The placebo-effect is widely used in clinical practice, first of all as a reference treatment when new drugs or medicines are tested for their effectivity. There are numerous ethical problems in this area, recently, for example, when testing Covid-19 vaccines. The main problem is whether it is legal to keep a non-treated population, whether the placebo-group should be treated immediately after the trial ends, whether the members of the placebo-group should get adequate information.

Keywords: visceral pain, nocebo-effect, placebo, pain, analgesia

Rövidítések

5-HT = (5-hidroxi tryptamin) szerotonin; ACC = (Anterior Cingular Cortex) elülső cinguláris kéreg; CCK = (cholecystokinin) kolecisztokinin (epehólyag összehúzó); CRF = (corticotropin releasing factor) kortikotropin ürítő hormon; HRV = (heart rate variability) szívritmus változékonyság; IBS = (Irritable Bowel Syndrome) irritábilisbél-szindróma; DLPC = (dorsolateral prefrontal cortex) dorsolaterális prefrontális kéreg; DLPFC = (dorsolateral prefrontal cortex) hátsó-oldalsó prefrontális kéreg; DNIC = (diffuse noxious inhibitory control) diffúz fájdalomgátló hatású; EEG = (electroencephalography) elektromos agyhullámok vizsgálata; FGID = (functional gastro-intestinal disorder) funkcionális gyomor-bél betegség; fMRI = (functional magnetic resonance imaging) funkcionális mágneses rezonancia képalkotás; GI = (gastro-intestinal) gyomor-bélhuzam; MEG = (magneto-encephalography) mágneses agyhullámok vizsgálata; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonancia képalkotás; PAG = (periaqueductal gray) agykamra vezeték körüli szürkeállomány; PET = (positron emission tomography) pozitron kibocsátó képalkotás; PFC = (prefrontal cortex) prefrontális kéreg; RVM = (rostral ventromedial medulla) hátsó ventromedialis nyúltagy; SSRI = (selective serotonin reuptake inhibitor) szelektív szerotonin újrafelvétel gátló; TCA = (tricyclic antidepressant) triciklikus antidepresszáns; TMS = (transcranial magnetic stimulation) koponyán áthatoló mágneses ingerlés; VLPFC = (ventral lateral prefrontal cortex) elülső-oldalsó prefrontális kéreg; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Fontosabb kifejezések

analgészia = fájdalomcsillapítás; hiperalgészia = fájdalom túlérzékenység; allodinia = nem-fájdalmas ingerek által generált fájdalom

Bevezetés

A belső szervek működése, az onnan az agy felé érkező ingerek feldolgozása, az ezzel kapcsolatos egészségi problémák relatíve későn kerültek az orvoslás figyelemkörébe, annak ellenére, hogy meglepően sok embert érintenek ezek a jelenségek. Noha Heinroth már az 1800-as évek elején felhívta a figyelmet a test és a lélek betegségekkel kapcsolatos kölcsönös viszonyára (Muskin 2007), csak nem olyan nagyon régen került általánosabban elfogadásra az, hogy a belső szervek működése – szemben sok korábbi nézettel – nem független a pszichés folyamatoktól, sőt, meglepően szoros és kölcsönös

együttműködés van közöttük. A funkcionális gastro-intesztinális rendellenességek középpontba kerülése aztán jelentős hangsúlyt adott ennek a kapcsolatnak, amelyhez önálló fogalmat is rendelhetünk: pszichovegetatív kölcsönhatások (Ádám 1978, 1998; Bárdos 2003).

Ebben a cikkben egy tipikus funkcionális gyomor-bélhuzam (GI) rendellenesség, az irritábilisbél-szindróma (IBS) áll a középpontban, ezzel kapcsolatban kerülnek elő a feltételezett mechanizmusok, a kezelése során jelentkező placebo-, illetve nocebo-hatások, és vizsgáljuk a fájdalmi tünetek enyhítésében alkalmazott placebo-analgéziát is.

Zsigeri fájdalom

A pszichovegetatív kölcsönhatásoknak egy fontos zavar-kategóriája a *funkcionális GI rendellenességek (FGID)*, amelyek jellegzetes helyet foglalnak el a belső folyamatokat érintő betegségek között (Bárdos 2003). A funkcionális GI rendellenességek jellegzetes eleme a zsigeri fájdalom/diszkomfort, ami egyben a terápia elsődleges célpontja is. Mivel ez nehezen elérhető, gyakori a placebo-hatás megjelenése (Lu et al. 2010). Ez a körkép-csoport egyre szélesebb körben ismert, egyre több elméleti és gyakorlati vonatkozását vizsgálják (Corazziari 2004; Holtmann-Shah-Morrison 2017; Mukhtar-Nawaz-Abid 2019; Talley 2020). A fogalom és a tartalom jelentős változásokon ment és valószínűleg megy is keresztül, jól mutatja ezt az, amikor egy szerző két, időben és tartalomban eltérő publikációt közöl hasonló jelleggel és címmel (Drossman 1999, 2016).

A funkcionális GI betegségek esetében a fájdalom az irodalmi források fő célpontja, pedig – bár erre az orvosi gyakorlat is csak az utóbbi időben kezd rájönni – a kellemetlen belső, de nem fájdalmas érzetek számos zsigeri rendellenesség jelei lehetnek, legalább annyira gyakori tünetek, mint a fájdalom. Ezért fontos volt egy megfelelő terminológiát találni ezen tünetek leírására. Az általunk javasolt fogalom, a *diszkomfort*, kiválóan illik a belső szervi érzékelés leírására szolgáló fogalomkörbe, és fontos iránymutatás lehet a funkcionális gastro-intesztinális rendellenességekkel foglalkozók számára is (Bárdos-Gyetvai-Móricz-Haraszti 2002). A diszkomfort nem fájdalom, de kellemetlen érzés, jellemzője, hogy nehezen

azonosítható a forrása, mégis kifejezetten zavarja azt, aki megéli. Azáltal, hogy nem fájdalom jellegű, gyakran nem is foglalkozik vele az, aki érzi, nem tekinti betegség jelének; ugyanakkor mégis (negatív) hatással lehet a viselkedésére.

Egyre inkább úgy tűnik, hogy a beérkező ingerek és az ezt követő fájdalomérzet között nem egyértelmű a megfeleltetés. A környéki idegrendszer felől érkező ingerek komplex moduláción mennek keresztül a központ felé vezető úton, amiben kognitív, affektív, illetve motivációs folyamatok vesznek részt. Ebben a vonatkozásban fontos tudni, hogy a fájdalomérzet változásaiban nemcsak a befelé vezető, illetve a központi struktúrák vesznek részt, hanem létezik egy úgynevezett leszálló fájdalomkontroll rendszer is, amely csökkenteni is, meg növelni is tudja a fájdalom érzetét. A leszálló rendszer idegi úton (az úgynevezett vegetatív idegrendszeren át), illetve hormonok révén is hat, az utóbbiak közül érdemes kiemelni a belső opioid-hormonokat, amelyek receptoraira tudnak a külső opioid gyógyszerek (a morfinszármazékok) hatni. Emellett fontosak a dopaminerg leszálló hatások is (Kupers–Faymonville–Laureys, 2005).

IBS mechanizmusok

Az irritábilisbél-szindróma (IBS) a gyomor-bélhuzam hátsónak vagy alsónak nevezett szakaszát érintő rendellenesség, amely puffadással, székelési zavarokkal, időről időre kialakuló majd eltűnő fájdalommal jár. Klasszikus leírásokban két alaptípusát, a székrekedéssel (constipatio – IBS-C), illetve a hasmenéssel (diarrhea – IBS-D) különböztetik meg, de létezik olyan is, hogy ezek váltakoznak. Az IBS relatíve gyakori, ugyanakkor sokan, akiknél megjelennek ezek a tünetek, nem fordulnak orvoshoz.

Az IBS egyik jellegzetes tünete a vastagbélfeszítésre mutatott túlérzékenység, illetve ismételt esetben szenzitizáció (érzékenyítődés). Ez mind a székrekedéssel (IBS-C), mind a hasmenéssel (IBS-D) csoport esetében igaz. A háttérben az úgynevezett diffúz fájdalmi gátló kontroll rendszer (diffuse noxious inhibitory control – DNIC) zavarát tételezik fel, amely pontosan nem, vagy nehezen azonosítható, több idegrendszeri elemet is érintő fájdalomcsökkentő hatású idegi hálózat. A mechanizmust illetően más testtájrról származó (heterotopikus) fájdalmas ingerek gátló hatásának zavarát tételezik fel, ezt vizsgálták például jéghideg, lábfejre adott inger segítségével. A kontrollszemélyek végbél (rektális) érzékenységét a heterotopikus ingerlés jelentősen csökkentette, de sem az IBS-C, sem az IBS-D csoportét nem. Az ezzel együtt végzett fMRI mérés több agyi struktúra, alapvetően a leszálló fájdalmi kontroll rendszer érintettségét mutatta ki (Wilder-Smith et al. 2004).

Az IBS betegekben kimutatható a vastagbél és végbél (colo/rectalis terület) fokozott érzékenysége csakúgy, mint az alhasi és hátulsó bőrterületek másodlagos érzékenysége is. Ezt valószínűleg részben a nem-gyulladásos hátsó bélszakaszokból származó tónusos érző bemenet,

részben agy-gerincvelői serkentés (azaz fájdalomfokozó leszálló hatás) tartja fenn. Ez fokozott fájdalommal kapcsolatos agyi aktivitással jár, ami egészségesekben nincs. A colo/rectalis érző bemenet szerepét látszik alátámasztani az, hogy helyi érzéstelenítés eliminálja a fokozott fájdalomérzetet (hiperalgéziát) (Price et al. 2009).

Egy széles körű vizsgálat során a többdimenziós IBS betegségnek a háromszög modelljét alkották meg, amely a keletkezési mechanizmusok három elemét tartalmazza: 1) megváltozott motilitás (bélmozgás), 2) megváltozott afferens (bemenő) hatás, 3) a bélből jövő érző bemenetek megváltozott központi feldolgozása. Mindhármát, és a betegség klinikai megjelenését is befolyásolják pszichoszociális tényezők (Shea-donohue et al. 2005).

Míthogy definitív biomarker változások nem kísérik az IBS-t, nehéz a kórokokra következtetni. Az IBS pontosabb azonosítása céljából a Róma II. diagnosztikai rendszerben megalkották az IBS diagnosztikai kritériumait, ezt mutatja az 1. táblázat (Drossman–Camilleri–Mayer–Whitehead 2002).

A funkcionális GI kórképek okainak felderítését a modern agyi képalkotó és vizsgálati eljárások elterjedése tette lehetővé, amelyek teret adnak az úgynevezett funkcionális neuroanatómiának, az egyes agyterületek működésbeli tanulmányozásának. Többnyire egészséges személyek GI rendszerét ingerlik, a nyelőcső, gyomor és a vastagbél a fő célpontok (ezek érhetőek el könnyebben), és ezekhez az eredményekhez próbálják meg illeszteni a funkcionális GI betegek vizsgálatának adatait (Mayer et al. 2009).

Mint említettük korábban, ezt a gyakori gyomor-bélhuzam rendellenességet a bélmozgások megváltozott mintázata jellemzi, vagyis hasmenés és/vagy székrekedés, puffadás és alhasi fájdalom. A tünetek rosszabbra fordulása mind pszichoszociális, mind fertőzőes stressz-perió-

1. táblázat | Az irritábilisbél-szindróma (IBS) diagnosztikai kritériumai

Legalább 12 (nem szükségképpen folytonos) hét a megelőző 12 hónapban, amit alhasi diszkomfort vagy fájdalom jellemez, a 3 faktorból legalább kettő jelenlétében:

1. Csökkenő fájdalom székeléskor; és/vagy
2. Kezdetét a székletgyakoriság változása kíséri, és/vagy
3. Kezdetét a székletforma (megjelenés) változása kíséri.

Tünetek, amelyek halmozottan támogatják az IBS diagnózist:

1. Abnormális székletgyakoriság (a kutatás szempontjából az 'abnormális' több mint 3 bélmozgás naponta, vagy kevesebb mint 3 bélmozgás hetente);
2. Abnormális (darabos/kemény vagy laza/vizes) székletforma;
3. Abnormális székletmozgás (erőlködés, sürgősség vagy a tökéletlen ürülés érzése);
4. Nyák ürítése;
5. Puffadás vagy hasi feszülés érzése.

Megjegyzés: a funkcionális bél rendellenesség diagnózisa mindig feltételezi, hogy a tüneteket sem szerkezeti, sem biokémiai okokkal nem lehet magyarázni.

dusokkal jellemezhető (Buckley–O'Mahony–O'Malley 2014).

Magas szintű komorbiditás (betegségi együtt járás) van az IBS és a stresszfüggő hangulatzavarok (depresszió, szorongás) között, valamint változni látszik a vegetatív kimenet és a neuro-endokrin jelzések mintázata is. Úgy tűnik, hogy egy stresszfüggő hormonális mechanizmus, a corticotropin releasing factor (CRF) ürítés lehet felelős a rohamok indításáért, fenntartásáért, intenzitásáért. Egyéb kockázati tényezők a tünettelen családi háttér, a gyermekkori trauma, táplálkozási tényezők, és a korábbi GI fertőzés. Egyre több adat van immunológiai tényezőkről, például a citokinprofil változásáról, vagy a nyálkahártyába kerülő immunsejtek mennyiségéről is. Úgy tűnik, ezek a tényezők is hatnak a neuronális jelzések változására (Buckley–O'Mahony–O'Malley 2014).

Legalább kétszer annyi nő esetében mutatható ki az IBS, mint férfiné. Úgy tűnik, a petefészekhormonok lehetnek ezért felelősek, amelyek hatása például jól érzékelhető a menstruációs ciklus folyamán a szenzomotoros GI funkciók esetében (is). Hatnak a neuromodulátor rendszerekre és az érzelmi folyamatokra is, erősen befolyásolják a stressz érzékenységet, ami pedig egy fő tényező az IBS keletkezésében és súlyosságában. Az ugyan nem mondható, hogy a petefészekhormonok változása oki tényező volna az IBS-ben, de jelentős moduláló hatása vitán felül áll (Meleine–Matricon 2014).

A zsigeri túlérzékenységet (hiperszenzitivitás), azaz GI rendszerből a normálnál alacsonyabb erősségnél már fájdalmat generáló (alacsonyabb fájdalom küszöbű) ingerek megjelenését a funkcionális GI rendellenességek (FGID-k) (ilyenek az IBS, a nem-kardiális mellkasi fájdalom, vagy a funkcionális diszpepszia) egyik legfontosabb kóroki (patofiziológiai) mechanizmusának tartják. A feltételezett mögöttes tényezők a perifériás (bél és vegetatív) és/vagy centrális (hátsó szarv) afferens (befelé vezető) neuronok szenzitivációja, valamint pszichológiai/pszichiátriai faktorok, amelyek a beérkező ingerek feldolgozását zavarhatják meg. Ezek nem egymást kizáró, hanem inkább együtttható tényezők. Fontos lenne a szerepük és súlyuk differenciálása, ami sokat segítené a terápiában is (Anand–Aziz–Willert–Van Oudenhove 2007).

A szerotonin (5-HT) egy fontos neurotranszmitter és parakrin mediátor a GI rendszerben, felszabadulása az enterokromaffin sejtekből perisztaltikus, szekréciós, értágító, vagális és nociceptív reflexes változásokat okoz(hat). A kibocsátó sejteket a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer is befolyásolja, afferens és efferens úton egyaránt. Úgy tűnik, a megváltozott szerotoninürítés intesztinális és extra-intesztinális változásokat is generálhat, ami a székletürítés zavaraihoz vezethet. Az 5-HT ugyancsak módosítja a központi és a perifériás viscerális érzékelést is. A megváltozott 5-HT ürítés kezelése egy ígéretes eszköz az IBS kezelésében (Crowell 2004).

Az IBS agyi korrelátumai

Vizsgálták az IBS és a vele járó abdominális fájdalom kapcsolatát a központi idegrendszer szerkezetével, betegeken és kontrollokon, többféle fMRI (funkcionális mágneses rezonancia képalkotás) segítségével (Smith *et al.* 2011). A különböző agyterületek működési eltérései arra utalnak, hogy a kognitív kérgi hálózatok működési zavarai kísérhetik a hasi (abdominális) fájdalom jelenlétét. Kimutatták, hogy a betegekben vastagabb volt a hátsó (posterior) cinguláris kéreg, míg vékonyabb a hátsó parietális és a prefrontális területeken (beleértve dorzolaterális kérgi területet is), azaz az ősbibb, úgynevezett limbikus agykéreg elemeinek működése változott. Az alhasi fájdalom szintje korrelált az elsődleges testérző agykéreg (S1) intra-abdominális területének vastagságával, míg az inzuláris kéreg vékonyodása az életminőséggel mutatott kapcsolatot. Feltehető, hogy érdemes a folyamatokat tovább vizsgálni, és megfigyelni azt is, hogyan hatnak ezekre a rendszerekre a terápiás beavatkozások (Hubbard *et al.* 2016).

Vizsgálták azt is, hogy a placebo-analgézia (azaz a placebo általi fájdalomcsillapítás – 1. később) kialakulásában van-e szerepe, és ha van, milyen és mekkora az analgézia-ban fontos agyterületek közötti hatékony kapcsolatnak. Az egészséges kontrollokon hőingerléssel kiváltott fájdalom manipulálásával kimutatták, hogy igen, van ilyen jelenség: mind a jobb féltekei thalamusz – dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPC), mind pedig a bal féltekei DLPC-PAG közötti intenzív kapcsolat (összeköttetés) szignifikánsan előre jelezte a későbbi placebo-hatást. Ez a felismerés segíthet a fájdalomkezelés egyénre orientált megvalósításában (Sevel *et al.* 2015).

Az agyi aktiváció függ az érintett GI szakasz helyétől is. A nyelőcső feszülése főleg a motoros és az érző kérget, valamint az agy középső felszínén lévő kéregterületeket aktiválja, míg az alsó GI traktusból jövő ingerekre a bilaterális prefrontális és orbitofrontális kéreg, és a középső kéregfelszín anterior és ventrális része erősebben reagált. Valószínű egy helyfüggő, folytonos agyfelszíni reprezentáció (Derbyshire 2003).

IBS páciensek egy része mutat csak megnövekedett érzékenységet a rektális feszítésre. fMRI vizsgálatokkal tanulmányozott agyi reakciók azt mutatják, hogy a normális érzékenységgű (normoszenzitív), de beteg, és az egészséges kontrolcsoport agyi aktivitás változása nem különbözött, míg a hiperszenzitív csoport nagyobb aktivációt mutatott az inzula, és kevesebb aktivációcsökkenést az anterior cinguláris kéreg területén (Larsson–Tillisch 2012).

Különbőlegesen droggal változtatni tudnak GI funkciókat, eszközei lehetnek a funkcionális GI kórképek kezelésének. Ilyen célpont lehet a szerotonin és bizonyos szerotonin receptorok (amelyeknek szerepe van a bél motilitásában, a viscerális érzékelésben, és más bélfunkciókban); a cholecystokinin (CCK) receptorok, amelyek szerepelnek a bél-eredetű fájdalom továbbításában, és az agyi

fájdalomérzetben, az opioid receptorok, amelyek hatnak a fájdalomra az agyban, gerincvelőben és a periférián is, a P-anyag, valamint a neurokinin A és B receptorok, amelyek a motoros adaptációban és gyulladással kapcsolatos fájdalom transzmisszióban szerepelnek, valamint kannabinoid receptorok, amelyek a bélben az acetilkolin felszabadulásra hatnak. Ez a terápia új iránya lehet a jövőben (*Hunt–Tougas 2002*), amennyiben olyan gyógyszereket tudnak kifejleszteni, amelyek az egyes hormonok és hormonszerű anyagok hatását módosítani, például serkenteni vagy éppen gátolni tudják. Különböző kutatóhelyek, illetve gyógyszergyárak egyre több ilyen szert próbálnak azonosítani, illetve gyártani, ez újfajta, talán hatásosabb és specifikusabb terápiás lehetőségek bevezetését eredményezheti.

A placebo-hatás

A placebo-jelenség egyre nagyobb helyet követel magának mind a gyakorlatban, mind a kutatásban, ehhez képest – bár az irodalma egyre nagyobb – viszonylag még kevés, az egész fogalomkört áttekintő összefoglaló munka született. Ezt a hiányt egy magyar szerző nagyszerű könyve pótolta, amely a placebo-jelenség szinte minden aspektusát áttekinti (*Köteles 2013*). Ez jelentősen megkönnyíti a helyzetünket, hiszen magát a jelenséget kevés kell itt magyarázni.

Hogy mégis legyen fogalmunk, álljon itt a többféle definícióból az egyik legjobb: „Placebónak nevezünk minden olyan anyagot vagy eljárást, ami az érintett tudomása szerint változtatni képes bizonyos tüneteket vagy külső-belső testi észleleteket, ám valójában nem bír az e változásokhoz szükséges farmakológiai vagy specifikus hatással” (*Ross–Olson 1981*). Orvosi esetben tehát olyan szerekről vagy kezelésekről van szó, amelyek az adott állapotra nincsenek specifikus hatással, de erről a betegnek nincs tudomása. A placebo-kezelés meglepően hatásos, különösen olyan rendellenességek esetében, amelyeknél lelki és/vagy érzelmi tényezők is állnak a háttérben.

Hasonló jelenség a nocebo-hatás: olyan kellemetlen vagy káros tünetek és/vagy élettani változások, amelyek akkor jönnek létre, amikor a beteg egy inert, kémiailag aktív anyagot nem tartalmazó szert kap, amiről azonban azt hiszi, hogy aktív szer. Lényegében legtöbbször a placebo-szedést kísérő negatív hatások. Elnevezése nem a no-placebo formából, hanem a latin *nocere* (ártani) szóból származik.

Kutatócsoportunk foglalkozott a placebo- és nocebo-jelenség összehasonlító vizsgálatával, illetve számos ezzel kapcsolatos jelenség elméleti és laboratóriumi vizsgálatával is, ennek eredményei is szerepelnek ebben az összefoglalóban (*Bárdos et al. 2010*). A placebo-hatással kapcsolatos elméleteket bio-pszichoszociális szemlélettel foglaltuk össze, kiemelten foglalkoztunk a kondicionálás, a szuggesztiók, illetve az elvárások szerepével. A sajátos megközelítés szellemében foglalkoztunk a placebo-hatás neurobiológiájával, azaz az ismert vagy feltételezett

agy mechanizmusokkal is. A patológiás állapotokban érvényesülő placebo-hatást a depresszió példáján át mutattuk be, majd megvizsgáltuk, hogy a tudatosságnak, illetve a motivációknak milyen szerepe van a jelenség létrejöttében. Szintén klinikai jelentőségénél fogva röviden tárgyaltuk a nocebo-jelenséget és annak szerepét a iatrogén ártalmak, illetve nemkívánatos mellékhatások kialakulásában (*Bárdos–Köteles 2011; Köteles–Bárdos 2007, 2008a, 2008b*).

Ma már nem az a kérdés, hogy létezik-e a placebo-hatás, hanem az, hogy miként jön létre. Egyre inkább elfogadottá válik, hogy a hit és az elvárások, amelyek a placebo-folyamathoz kapcsolódnak, kiemelt szerepet játszanak az emberek egészségének alakulásában. Eszerint a placebo-hatás vizsgálata lényegében annak az oksági viszonyoknak a tanulmányozása, amely a gyógyítási folyamatok, és a beteget körülvevő komplex pszichoszociális környezet között van (*Colloca–Benedetti–Porro 2008*).

Jelentős haladást hozott a mechanizmusok kutatásában az agyi képalkotó eljárások (elektroencefalográfia /EEG/, pozitron emissziós tomográfia /PET/, a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás /fMRI/, a magnetoencefalográfia /MEG/) alkalmazása, amely lehetővé tette a központi mechanizmusok vizsgálatát. Ezeket a módszereket gyakran kísérletes, laboratóriumi vizsgálatokban alkalmazzák, ahol mind a valódi kezelés, mind a placebo alkalmazása jól kontrollálható. A legtöbb adat a placebo-analgézia (fájdalomcsillapítás placebóval) vonatkozásában áll rendelkezésre, ennek a hatásnak a létezését ma már lényegében senki sem tagadja. A hatásban szereplő agystruktúrák közül az anterior cinguláris kéreg (ACC) emelkedik ki, amely fontos központja a kondicionált tanulásnak és a fájdalomérzet (nocicepció) leszálló gátlásának. Ez lehet egy top-down (felülről-lefelé ható) gátlási mechanizmus eleme, amely a gerincvelőben érvényesül (*Colloca–Benedetti–Porro 2008*).

Vizsgálták, hogy a placebo-hatásért a kondicionálás vagy (és?) az elvárások felelősek-e. Míg a kondicionálás ingerek időbeli ismételt társításán alapul, az elvárások jövőbeli események előrelátására építenek. Kondicionálási vizsgálat során mérték az elvárásokat is. Ha a hatást a kondicionálás függvényében vizsgálták, pozitív korrelációt kaptak, de ha belevették az elvárásokat is az analízisbe, a kondicionálási hatás eltűnt. Ezek alapján úgy vélik, a kondicionálási hatás is elvárások generálása révén érvényesül (*Montgomery–Kirsch 1997*).

Egy orvosi probléma, panasz vagy tünet gyógyszeres kezelésében a farmakológiai hatáson kívül szerepel a placebo-hatás is. Ezért a placebo-hatás növelése, illetve a nocebo-hatás csökkentése sokat javíthat a terápia hatékonyságán. Ebben szerepe lehet a pszichológiai vonásoknak, beleértve az optimizmus és pesszimizmust, valamint fontosak a páciensek a kezelés kimenetével kapcsolatos elvárásai is. Fontos további tényező a gyógyító és a páciens közötti kapcsolat is (*Watson et al. 2012*).

Egy vizsgálatban placebo tablettát adtak egészséges személyeknek, 3 csoportban: az egyiknek azt mondták, fokozódnak a gyomor kontrakciók, a másoknak azt, relaxál a gyomor, a harmadiknak, hogy nem hat a gyomorra. Az első és a második csoport között szignifikáns eltérés volt a gyomor motilitásában, míg sem a szívfrekvencia, sem a szívritmus változékonysága (HRV), sem a bőr vezetőképessége nem változott. Úgy vélik ennek alapján, hogy a gyomormozgékonyosság változását nem az általános vegetatív (autonóm) idegrendszeri aktivitás változása indukálta (Meissner 2009).

Azt is vizsgálták, hogy klinikai próbák során milyen folyamatok esetében hatékony a placebo-kezelés. Azt találták, hogy azokban az esetekben, amikor valamilyen „szervi szintű, működési” változás jellemezte a beteget, a placebo-kezelés sokkal hatékonyabb volt, mint akkor, ha valamilyen „biokémiai” jellegű változás volt a jellemző kimenet. Úgy tűnik tehát, hogy a placebo-terápia sokkal hatékonyabb akkor, ha valamilyen észlelhető működésbeli elváltozás jellemzi a beteget, mint ha biokémiai jellegű folyamatok vannak érintve (Meissner–Distel–Mitzdorf 2007).

Elhízott emberekkel is végeztek placebo kísérletet. Az egyik csoport kapott ál fogyaszto gyógyszert azzal az instrukcióval, hogy ez egy súlycsökkentő gyógyszer, a második csoport azzal, hogy vagy igazi, vagy placebo gyógyszert kap, a harmadik nem kapott semmit; mindhárom csoport előzőleg életmód oktatást kapott. A két kezelt csoport alacsonyabb súlycsökkentő én-hatékony-ságot, és fokozott elvárást mutatott a kapszulák vonatkozásában, a nem-kezelt csoport éppen fordítva. A kezelt csoportok több káros mellékhatást mutattak. Úgy vélik, a nem hatékony placebo-kezelés inkább placebo-hatást produkál az én-hatékony-ság csökkenésén át (Tippens et al. 2014).

Újabban kapott kísérletes vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy tudatos elvárások és tudattalan kondicionálás az alapvető neurobiológiai mechanizmusok azáltal, hogy iniciálják belső neurotranszmitterek és neurohormonok szekrécióját, amelyek képesek utánózni az elvárt vagy kondicionált kezelések hatásait. Bár még kevés adat van az immunrendszerrel kapcsolatos placebo-hatásról, ezek azt mutatják, hogy például a bőr- és nyálkahártya gyulladások jelentősen befolyásolhatók placebo-kezeléssel (Pacheco-López et al. 2006).

A placebo-hatás sokkal erősebb gyerekekben és kamaszokban, mint felnőttekben, különösen a depresszió esetében, bár sok megmarad belőle az életkor változása során is (Parellada et al. 2012). Kimutatható az is, hogy nemcsak orvosi kontextusban, hanem a mindennapi életben is szerepet játszhat a placebo-hatás, ilyen például az élvezeti szerek, illetve a drogok fogyasztása. Saját vizsgálataink kimutatták, hogy ebben az elvárások és társas (szociális) hatások kiemelt és meghatározó tényezőként szerepelnek (Bodnár–Nagy–Cziboly–Bárdos 2020).

A placebo-kezelés lassan bevonul a mindennapi orvosi gyakorlatba is, annak ellenére, hogy számos, elsősorban

etikai jellegű akadály szól ez ellen. Egy általunk végzett felmérés szerint a magyar családorvosok egyre nagyobb számban alkalmaznak placebo-terápiát, főleg olyan helyzetekben, amikor vagy nincs ok, vagy nincs mód a szokásos kezelésre (Ferentzi–Köteles–Bárdos 2011).

Bár a placebo-hatás vonatkozásában sokféle elképzelés van, egyes szerzők szerint ezek végül is mind az ön-szuggesztióra vezethetők vissza, amely lényegében „kommunikáció a tudatalattival”. Szerintük a placebo-hatás placebo nélkül is elérhető az ön-szuggesztió direkt alkalmazásával. A haszon világos: kevesebb gyógyszer-mellékhatás, pénzmegtakarítás, a pácienseket nem kell félrevezetni, az orvos ideje megrövidül, és akkor is használható, ha gyógyszeres vagy más terápia problémás (Mommaerts–Devroey, 2012).

Vakcina és placebo

A napjainkban zajló COVID-19 járvány, illetve a vírus elleni oltási programok (nem várt módon) a placebo témát is érintették. A vakcinák hatásosságának vizsgálata ugyanis megkívánja a klinikai tesztekben szokásos placebo-ág alkalmazását, azaz azt, hogy a vizsgált gyógyszert kapó csoport mellett legyen egy, csak placebo-t kapó csoport. A vizsgált gyógyszer hatásosságát a placebo-csoport állapotával való összehasonlítás mutatja meg (azzal itt nem foglalkozunk, hogy ezt ma már nem egészen így gondolják és csinálják, de placebo-csoport új szerek esetében mindig van).

Ezekben a vizsgálatokban számos probléma merül fel, ezek közül kettőt érdemes kiemelni: 1) Nem tudjuk, hogy a placebo-vakcinának milyen hatása van a vírusra, van-e egyáltalán (bár ezt jó volna tudni); 2) Fontos etikai probléma, hogy etikus-e egyáltalán egy placebo-csoport létezése, etikus-e a kettős vak elrendezés, vagyis hogy a placebo-csoport nem tudja, hogy placebo-t kapott, illetve hogy milyen hosszán maradjon placebo-oltott (azaz vakcinamentes) a placebo-csoport (Lenzer 2020; Rid–Lipsitch–Miller 2021; WHO Ad Hoc Expert Group 2021).

Választ nehéz adni, érvek csatáznak jelenleg is. Az egyik véglet szerint muszáj felvilágosítani a résztvevőket, mert akkor tudnak másként védekezni; még akkor is muszáj, ha ez bizonyos mértékig kompromittálja a vizsgálatot (a placebo-csoport másként viselkedik). A másik véglet szerint meg kell őrizni a kettős-vak elrendezést legalább fél évig vagy hosszabban, hogy világos legyen, mik a vakcina hosszú távú hatásai. Paradox (de az orvosi etikában nem szokatlan) tény az, hogy alapvetően mindkét csoportnak igaza van, vagy igaza lehet, nincs objektív megoldás. Valószínű, hogy a WHO által kiadott irányelvek (WHO Ad Hoc Expert Group 2021) ellenére egyes cégek az egyik, mások a másik megoldás felé hajlanak, ez lehet például az egyik oka annak, hogy a vakcinák hatékonyságáról különféle adatok jelennek meg a médiában.

Ennek a helyzetnek biztonsági szempontból is lehet jelentősége. Azzal, hogy a placebo-csoport nem tudja, hogy hatástalan, álvakcinát kapott, az a hamis illúziója

alakul ki, hogy védetté vált (különösen azokban a vizsgálatokban, ahol hosszabb ideig tart a megfigyelés és hatásvizsgálat). Az ilyen emberek ezután úgy viselkedhetnek, mintha védettek lennének, közösségbe mennek, munkahelyükön megjelenhetnek, szolgálatra jelentkezhettek, miközben érzékenyek maradnak a fertőzésre, és persze maguk is fertőzővé válhatnak. Mivel felvilágosítani nem lehet őket (ez azonnal törölné a placebo-hatást), ez afféle 22-es csapdájának látszik. Egyféle megoldás azonban – éppen a biztonság érdekében – mégis látszik: azt ugyanis könnyen el lehet hitetni (sőt akár valóságos funkciója is lehet), hogy a vizsgálat rendszeres tesztelést és ellenőrzést igényel, akár több teszt is végezhető hente, ami legalább is csökkentheti a kockázatot, anélkül, hogy megzavarná a kezelést.

A nocebo-hatás

A nocebo-hatás (definícióját l. a placebo-fejezet elején), amely a fájdalom kapcsán került a figyelem középpontjába, értelmezhető úgy is, hogy káros események kapcsolódnak olyan negatív elvárásokhoz és tanulási folyamatokhoz, amelyek leszálló fájdalmi pályák módosításában szerepelhetnek. A nocebo-hatás által indukált fájdalmi feldolgozás kapcsán viselkedési, pszicho-neurobiológiai és funkcionális változások is megjelennek. Negatív elvárásokat generálnak a megnövekedett fájdalomról szóló verbális szuggesztiók, korábbi nociceptív és fájdalmi tapasztalatok, és mások fájdalmának megfigyelése. A nocebo iránti érzékenységet fokozzák genetikai változatok, tudatos és tudattalan tanulási folyamatok, egyes személyiségvonások, valamint pszichológiai tényezők. Ezen kívül a beavatkozók viselkedése, környezeti tényezők, illetve a környezetben látható orvosi berendezések és eszközök is generálnak negatív elvárásokat és drámaian befolyásolják a nociceptív hatást (*Blasini–Corsi–Klinger–Colloca 2017*).

A nocebo jelenség értelmezésében nehezen kerülhető meg az a tény, hogy számos kezelés jelentős fájdalommal, vagy egyéb kellemetlen következménnyel jár. Sok orvos ennek alapján el is utasít bizonyos kezeléseket, vagy csak végső esetben nyúl hozzájuk. Ez tehát egy olyan, etikailag is nehezen kezelhető kérdéskör, amely mindmáig megoldatlannak látszik (*Köteles–Bárdos 2009*).

A placebo-válasz kétirányú lehet: fájdalomgátló (analgézia) vagy fájdalomfokozó (algézia, hiperalgézia). Ha tehát a páciensnek azt mondják, fájdalomfokozó drogot kap, a fájdalomérzet fokozódik. Ez a nocebo-hatás akár súlyos patológiához is vezethet. A belső modulációra vonatkozóan felismerték, hogy közvetítőként a belső opioidok (morfinszerű hormonok) szerepelnek, a (morfingátló) naloxon felfüggeszti a hatást. Felfedezték, hogy a cholecystokinin anti-opioid hatással bír, ezért képes a placebo-hatást is gátolni. Ha viszont a placebo mellé cholecystokinin gátlót is adnak, a placebo-analgézia fokozódik (*Benedetti–Amanzio 1997*).

Szinte minden klinikai vizsgálatban, számos neurológiai (fájdalom, fejfájás, sclerosis multiplex, epilepszia), valamint pszichiátriai (depresszió, szorongás) kórkép kezelésében kimutatható mind a placebo-, mind a nocebo-hatás, egymás mellett. Amíg a kezelésben az előbbiek hasznosak, az utóbbiak károsak lehetnek, a klinikai vizsgálatban az elsődleges célnak hatásuk minimalizálását kell tekinteni (*Bittar–Nascimento 2015*).

A gyógyszeres kezeléshez tartozó fogalmak közül valószínűleg a „mellékhatás” kifejezést használjuk a leggyakrabban. S ha a betegeket arról kérdezzük, mire kíváncsiak egy újonnan bevezetett gyógyszer kapcsán, alighanem az elsők között azt kérdezik: mik a mellékhatásai, mit kell tenni, ha megjelennek. Ha pedig azt vizsgáljuk, mi a leggyakoribb oka annak, hogy egy beteg abbahagyja egy tablettát szedését, vagy éppen kilép egy gyógyszerkísérletből, megint csak azt találjuk: a mellékhatások. Valószínű, hogy a ’mellékhatás’ probléma lényegében azonos a nocebo-hatással, ezért érdemes vele részletesebben is foglalkozni (*Bárdos et al. 2009*).

A nocebo-hatást számos formában vizsgálják, kísérletesen is, illetve klinikai kontextusban is. A következőkben, mintaként, néhány jellemző vizsgálatot mutatok be.

Egy klinikai vizsgálatban kétféle (tricyklikus antidepresszáns /TCA/, illetve szelektív szerotonin újrafelvétel gátló /SSRI/) kezelés közben vizsgálták a káros mellékhatások előfordulását a klinikai próbák placebo-csoportjában egy meta-analízis során. Általában kevés esetben vizsgálják ezeket egyáltalán, a vizsgálati módszer szerint is voltak már különbségek. A TCA kezelés kapcsán sokkal több ilyen esetet kaptak, mint az SSRI vizsgálatokban. Jellegzetes tünetek: szájszárazság, álmoság, székrekedés, szexuális zavarok. A mellékhatás-profilok erősen függenek a páciensek és a kutatók elvárásaitól, és arra utalnak, hogy az az elképzelés, hogy a káros placebo-hatások a ’drog-nemspecifikus’ hatásoknak felelnek meg, kérdéses lehet; sokkal inkább jellegzetes nocebo-hatásról lehet szó (*Rief et al. 2009*).

Egy másik vizsgálatban kondicionált placebo- és nocebo-választ váltottak ki lábra adott hőingerekre. A placebo körülménynél azt sugallták, hogy a zöld lámpára csökken a fájdalom, a nocebo körülménynél azt, hogy a piros lámpára nő a fájdalom, a sárga lámpás kontrollhoz képest. Adtak fájdalmas és nem-fájdalmas ingeret is. Ha egyetlen kondicionálási ülés volt, akkor a nem-fájdalmas ingerre volt nocebo-hatás, de nem volt placebo-hatás, a fájdalmas ingerre mindkettő; ha 4 kondicionálási ülés volt, akkor minden ingerre volt erős nocebo- és placebo-hatás is. Úgy tűnik tehát, hogy a tanulási procedura milyensége befolyásolja a placebo-/nocebo-hatás létét, sőt tartósságát is (*Colloca et al. 2010*).

Egy érdekes tanulmány arról szól, hogy páciensek viszketést, illetve fájdalmat okozó mechanikai, elektromos, illetve hisztamin ingerlés mellé verbális szuggesztiókat kaptak. Voltak erős, illetve gyenge nocebo-szuggesztiók, és a hatás is erősebb, illetve gyengébb volt mind a fájdalom, mind a viszketés esetében. A viszketéssel kap-

csolatos szuggesztiók jobban hatottak, mint a fájdalommal kapcsolatosak. Később adtak analgetikus (fájdalomcsökkentő) placebo szuggesztiókat, ezek sokkal hatásosabbak voltak viszketés, mint fájdalom esetében. Vagyis: a viszketés jobban manipulálható placebo/nocebo verbális szuggesztiókkal, mint a fájdalom (*van Laarhoven et al. 2011*).

Egy tipikus nocebo-eset során egy 26 éves férfi 29 inert kapszulát vett be azt híván, hogy az egy antidepresszáns túladagolás. Ezután olyan hipotónia jelentkezett, hogy infúziót kellett adni neki, hogy helyreálljon a vérnyomása. Mikor felvilágosították a kapszulák valódi természetéről, a negatív tünetek azonnal eltűntek (*Reeves-Ladner-Hart-Burke 2007*).

Fejfájások klinikai kezelési próbái közben megdöbbentően nagyszámú (18–42%) volt a kellemetlen mellékhatásokról beszámoló aránya, helyenként elérte az 5%-ot is a kezelésből kilépők száma. Vagyis: igen jelentős a nocebo-hatás (*Mitsikostas-Mantonakis-Chalarakis, 2011*).

A nocebo-hatást elemezték az irodalomban olyan vizsgálatok alapján, amiben egy nocebo-csoport és egy nemkezelt csoport volt, és ahol az inert drog beadását követte vagy nem követte verbális instrukció a hatás rosszabbodásáról. A nocebo-hatás közepes és erős között változott, és elég variábilisnak mutatkozott; nagyon hasonló volt a placebo-vizsgálatokban kapott eredményekhez. Ha a nocebo-instrukcióhoz kondicionálás társult, a nocebo-hatás jóval erősebb volt, mint ha csak verbális szuggesztiót alkalmaztak. Úgy tűnik tehát, hogy a klinikai gyakorlatban érdemes rá figyelni (*Petersen et al. 2014*).

Nocebo-vizsgálatokat végeztek inert érintési, illetve gyenge hatású elektromos ingerléssel is, verbális fájdalom-szuggesztiót követően, előkondicionálással vagy anélkül. A verbális szuggesztió önmagában kisebb fájdalmat generált a taktilis ingerre is, az elektromos ingerre erősebb lett a fájdalom. A kondicionálás hasonló hatású volt. Úgy tűnik, a nocebo-hiperalgéria esetében a tanulás kevésbé hatékony (szemben a placebo-analgéziával – l. később), a verbális szuggesztió viszont igen. A nocebo-hatás okozhat hiperalgériát (a fájdalomérzékenység növekedését) és allodiniát is (azaz nem fájdalmas ingerek által okozott fájdalmat). A tanulás tehát a nocebo-hiperalgériában kevésbé fontos, mint a placebo-analgéziában (*Colloca-Sigaudo-Benedetti 2008*).

Negatív verbális szuggesztiók anticipátoros (elvárásos) szorongást generálnak a várható fájdalomnövekedés vonatkozásában, és ez a szorongás fokozza a cholecystokinin (CCK) szekrécióját, ami fokozza a fájdalomérzetet. Ezt a szorongás-indukálta hiperalgériát a CCK-antagonisták gátolják, ami felveti, hogy a szorongással járó fájdalmi állapotok ezúton is kezelhetők lehetnek. Ezek az eredmények megerősítik a kognitív folyamatok szerepét a terápia sikerességében, és azt, hogy a nocebo (és nocebo-jellegű) mechanizmusoknak szerepük van a betegségek keletkezésében és a terápia hatékonyságában is (*Benedetti-Lanotte-Lopiano-Colloca 2007*).

Placebo-analgézia

A korábban tárgyalt területek esetében szinte mindenütt szerepelt a fájdalom, és sok helyen annak csökkentése is. Bevezettük a placebo/nocebo fogalmakat is, szó volt ezek szerepéről az orvosi gyakorlatban is. Ahogy többször is jeleztük, a fájdalom csökkentése az egyik legfontosabb prioritás az orvosi gyakorlatban, ennek módja azonban számos tényezőtől függ, amelyek gyakran ellene szólnak a hagyományos vagy 'szokásos' terápiák alkalmazhatóságának. Ez különösen akkor van így, ha bizonytalanok a kóroki tényezők, ezért például célzott gyógyszeres kezelésre nincs mód. Ugyanakkor erős az elvárás a beteg (és az orvos) részéről, aminek nem-teljesítése kellemetlen következményekkel járhat. Itt találta és egyre inkább találja meg a helyét a placebo-analgézia, különösen az összefoglalónkban szereplő funkcionális GI rendellenességek esetében.

A placebo-analgézia lényege, hogy egy olyan verbális információ, hogy egy fájdalomcsökkentő gyógyszert alkalmaztak, a fájdalomcsökkenés iránti elvárást generál, ami aztán a fájdalomérzet csökkenéséhez vezet. Ezt az elvárásalapú fájdalomérzékenység-csökkentést nevezik placebo-analgéziának. Kimutatható, hogy a fájdalomtól való előzetes vagy aktuális félelem növeli a stresszt és a fájdalomérzet nagyságát, és csökkenti a placebo-analgéziát (*Lyby-Aslaksen-Flaten 2010*).

A placebo-analgézia hatására sokan a fájdalom csökkentését tapasztalják meg, egyszerűen a pozitív hatás elvárása révén. A fájdalomcsökkentő hatás akkor is érvényesül, ha a placebót egy aktív és hatásos fájdalomcsillapító kezelés után alkalmazzák. A vizsgálatok szerint a placebo utánozza az aktív kezelés hatását, és belső opioidok felszabadulását indítja meg. Fájdalomcsillapító hatása a szociális támogatásnak és a megfigyeléses tanulásnak is lehet. Eszerint több pszichológiai tényező és helyzet generálhat fájdalomcsillapító elvárásokat, aktiválva a felsőbb agyi régiókból leszálló idegi fájdalomszabályozó rendszert, párhuzamosan a belső fájdalomcsillapító hatású átvivő anyagok felszabadításával. Ezeknek az elvárások által generált kognitív és neurobiológiai hatásoknak a vizsgálata agyi képalkotó eljárásokkal lehetséges, és új irányokat szabhat a fájdalomcsillapító terápiák alkalmazásának (*Colloca-Grillon 2014*).

A placebo-analgézia biztosan érinti a belső opioid rendszert, minthogy a naloxon (morfin antagonist) legalábbis jelentősen csökkenti ezt a hatást. A naloxon kezelést ezért fMRI vizsgálattal kombinálták. Mind a viselkedési, mind a neuronális placebo-hatás csökkent naloxon hatására, elsősorban a leszálló fájdalomkezelő rendszerben, mivel a naloxon szétkapcsolta a placebo-analgézia által összerendezett agyi struktúrákat. Ez által bizonyították, hogy a leszálló opioiderg hatásoknak lényegi szerepe van a placebo-analgéziában (*Eippert et al. 2009*).

Kísérletes fájdalom (hőinger) helyzetben alkalmaztak placebo fájdalomcsillapítót, miközben a vizsgált alanyok tudomása nélkül csökkentették az ingerintenzitást.

Néhány társítás (kondicionálás) után a placebo-analgézia működött. A hatás függött az elvárásoktól, de nem függött attól, mennyire kívánták az alanyok a fájdalom csökkenését. Az analgetikus hatás függött attól is, az alanyok tudomása nélkül mennyire csökkentették az inger erősségét, illetve, hogy visszaállították-e az eredeti szintet. Megbecsültették a fájdalomcsillapító hatást később is, a visszaemlékezéskor ítélt hatás 3-4-szer nagyobb volt, mint az, amit rögtön utána becsültettek. Mindkettő egyformán függött azonban az elvárásoktól. Összefoglalva, a placebo-analgetikus hatás több tényezőtől függ (*multi-faktoriális*), ezek a kondicionálás, elvárások, illetve a hatásvizsgálat időpontja (rögtön vagy később, visszaemlékezve) (*Price et al. 1999*).

Kísérletesen vizsgálták, hogy a beavatkozás által generált félelem hogyan hat a placebo-analgéziára elektro-sokk-ingerek esetében. Az eredmény szerint a generált félelem csökkentette, sok esetben törölte a placebo-analgéziát, sőt a sok által generált megrezzenési reakciót is visszaállította (*Lyby-Forsberg-Åsli-Flatén 2012*).

A funkcionális GI rendellenességek (FGID) jellegzetes eleme a zsigeri fájdalom/diszkomfort (I. korábban), ami egyben a terápia elsődleges célpontja is. Megpróbálták azonosítani a központi neuronális struktúrákat, amelyek a placebo-hatásban szerepelhetnek. A placebo-terápia kapcsán több agyi struktúra érintettségét mutatták ki: talamusz, szomatoszenzoros kéreg, inzula, prefrontális kéreg (PFC), anterior cinguláris kéreg, mindkét oldali amigdala. A ventrális laterális prefrontális kéreg (VLPFC) kiemelkedő aktivitást mutat a zsigeri fájdalom anticipációja kapcsán. Ezeket nevezik „zsigeri fájdalom mátrix”-nak (visceral pain matrix). A VLPFC érintettsége az anticipációban valószínűvé teszi a fájdalom-tapasztalat top-down (fentről lefelé irányuló) kontrollját (*Lu et al. 2010*).

A dorsolaterális prefrontális kéreg (DLPFC) szerepét is vizsgálták repetitív transzkraniális mágneses ingerléssel (rTMS). Ez átmenetileg gátolni tudja a fájdalomérzet kialakulását, amiben ennek a területnek kiemelt szerepe van. A placebo-kezelés jelentősen emelte a fájdalomküszöböt és a toleranciát is. Az rTMS nem befolyásolta a fájdalomérzetet, lényegében törölte a placebo-hatást. Úgy tűnik tehát, hogy az elvárás által indukált placebo-analgéziát az elülső homloktáji (prefrontális) kéreg közvetíti (*Krummenacher et al. 2010*).

Azt is vizsgálták, hogy különböző emocionális arckifejezések látványa befolyásolja-e a placebo-hatást. Kimutatták, hogy a megfelelő emocionális arckifejezések látványa jelentősen növelheti a placebo-analgéziát. Ez a jelenség nem korrelált egyetlen jellegzetes személyiségvonással (pl. empátia, viselkedés aktiváció/inhibíció) sem (*Valentini et al. 2014*).

IBS betegeknél két csoportot vizsgáltak, egy placebo-kezeléssel és egy várólistát, és szérumbiomarkereket teszteltek. Két olyat is találtak, aminek a szintje kifejezetten magasabb volt a placebo-csoportban, illetve azoknál, akik a várós csoportból jobban lettek közben. Ez azt mu-

tatja, hogy a placebo-kezelés nemcsak szubjektív javulást okoz, de mérhető biológiai változásokat is (*Kokkotou et al. 2010*).

Biztonság és a funkcionális rendellenességek

A belső szervi funkcionális rendellenességek gyakran okoznak zavart a viselkedésben, méghozzá úgy, hogy az embernek nincs arról pontos tudomása, mi is a baja. Az IBS például gyakran jár puffadásérzéssel, változó alhasi fájdalom hullámokkal, székelési zavarokkal. Amíg ezek csak kényelmetlenek, zavarnak egy kicsit ugyan, de nem befolyásolják a munkát vagy a tevékenységet, addig viselhetők, sokan nem is gondolnak betegségre, nem keresnek fel orvost. Veszélyessé ez akkor válhat, ha valakinek a munkája vagy aktuális tevékenysége maximális figyelmet, koncentrációt, folyamatos jelenlétet kíván meg – egy váratlan alhasi történet ilyenkor kritikus lehet. Gondoljunk csak például egy vadászpilóta pilótájára, akinek akár egyetlen rossz mozdulata, néhány másodpercnyi figyelemkihagyása, rövid koncentrációzavara katasztrófális következményekkel járhat.

Bár a különféle szolgálati ágak, specializációk mind-egyikében van alkalmassági vizsga, az említett pilóták esetében például több szinten is (*Bárdos-Dunai 2021*), egyelőre ezek többségének nem elemei a funkcionális rendellenességek. Néha csak utólag derül ki (ha kiderül egyáltalán), hogy egy működési zavart, baleseti helyzetet vagy kötelék rend megsértését egy ilyen belső zavar ébredése váltotta ki.

Mivel az IBS-ről (de több más zavarról is) például tudjuk, hogy stresszes helyzetek kiváltják a bélmozgás változásait (vagy a jellemző egyéb élettani változást), ilyen helyzetek fokozott kockázatot jelenthetnek, különösen akkor, ha egy résztvevő először kerül ilyen helyzetbe. Fontos lehet tehát, hogy az alkalmassági vizsgálatok ezekre a zavarokra is kiterjedjenek, illetve, hogy a rendszeres orvosi ellenőrzés, a harci vagy kiképzési cselekményeket megelőző vizsgálatok során ezekre a problémákra is figyelmet fordítsanak (*Bárdos-Dunai 2021*).

Összefoglalás

A belső szervek működéséből eredő zavarok sokkal többször fordulnak elő, mint azt korábban gondolták, olyan esetekben is, amikor erről az alanyok nem is tudomása. A testi és lelki működés, különösen a belső szervek vonatkozásában fontos, gyakran rejtett, de nagyon intenzív kapcsolatban van egymással, bármelyik zavarai a másikat is érintik.

A belső szervek működési zavarai gyakran származnak viselkedési, magatartási, lelki vagy pszichoszociális okokból, amelyeknek nem mindig vagyunk tudatában. Mint-hogy ebben a folyamatban egy igen bonyolult neuronális hálózat játssza a fő szerepet, ezeknek a zavaroknak a di-

agnózisa, és még inkább a terápiája számos tényező ismeretét, illetve manipulálását igényli.

A funkcionális gasztro-intesztinális rendellenességek (FGID) jellemző példái ennek: olyan működési zavarokról van szó, amelyek mögött jellemző, jól detektálható szervi vagy neuro-biokémiai elváltozásokat nem találnak, nincs mód 'tetten érni' és gyorsan eliminálni a kóroko(ka)t. Ugyanakkor egyre több adat utal arra, hogy a szervezet, ezen belül az idegrendszer több elemét is érintik ezek a rendellenességek, bár az egyes területek változásai kicsik és nehezen vizsgálhatók; ráadásul sokszor hálózatok működési zavaráról van szó.

Az ilyen rendellenességek kezelésében szükségesnek tűnik a komplex megközelítés, amely gyakran többféle szakember együttműködését kívánja meg. Egy ilyen terápiás csapat tagjai lehetnek az orvosok (például egy belgyógyász és egy neurológus), egy pszichológus és/vagy pszichiáter, segítő személyek, és észszerűen maga a beteg is. Itt aztán szerepe lehet a pszichés vagy életmód terápiának éppúgy, mint a gyógyszeres és fizikai kezelésnek, és – ahogy ebben a cikkben megmutattuk – a placebo-terápiának is.

Kétségtelen, hogy életünket sokszor és sokféle módon befolyásolják a placebo-/nocebo-hatások, ezek megismerése segíthet abban, hogy az előbbieket szerepét növeljük, az utóbbiakét lehetőség szerint csökkentjük.

Irodalomjegyzék

- Ádám, G. (1978) Visceroception, awareness, and behavior. In: Consciousness and self-regulation. Springer, Boston, MA. pp. 199–213
- Ádám, G. (1998) Visceral perception: understanding internal cognition. Springer Science & Business Media
- Anand, P., Aziz, Q., Willert, R., & Van Oudenhove, L. (2007) Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterology & Motility*, 19, pp. 29–46.
- Bárdos, Gy. (2003). *Viselkedésetlettan I: Pszichovegetatív kölcsönhatások*. Budapest, Scolar
- Bárdos Gy., Dunai P. (2021) Pszichometriai és pszichomotoros vizsgálatok alkalmazása a repüléstudományi kutatásban. (in press)
- Bárdos, Gy., Gyetvai, B., Móricz, K., & Haraszti, H. (2002) Discomfort: Not pain but still unpleasant feelings from the gut. *Acta Biologica Hungarica*, Vol. 53. No. 4. pp. 423–433.
- Bárdos, Gy., & Köteles, F. (2011) Placebo. *Magyar Pszichológiai Szemle*, Vol. 66. No. 1. pp. 75–91.
- Bárdos, Gy., Köteles, F., Cziriboly, Á., Komsa, I., Szemerszky, R., Nagy, K., ... Ferentzi, E. (2010) Mind the Mind: The Placebo and Nocebo Phenomena. In: Iñesta, E. R. & Burgos, J. E. (eds): *Consciousness, Perception, and Behavior: Conceptual, Theoretical, and Methodological Issues*. Universidad de Guadalajara, México: Guadalajara, pp. 11–28.
- Bárdos Gy., Köteles F., Komsa I., Szemerszky R., Nagy K. (2009) Nil nocere – Mellékhatások kiiktatása. *Orvostovábbképző Szemle*, Vol. 16. No. 11. pp. 13–20.
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997) The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in neurobiology*, Vol. 52. No. 2. pp. 109–125.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007) When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, Vol. 147. No. 2. pp. 260–271.
- Bittar, C., & Nascimento, O. J. (2015) Placebo and nocebo effects in the neurological practice. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, Vol. 73. No. 1. pp. 58–63.
- Blasini, M., Corsi, N., Klinger, R., & Colloca, L. (2017) Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Reports* 2 (2), e585.
- Bodnár, V., Nagy, K., Cziriboly, Á., & Bárdos, G. (2020) Alcohol and Placebo: The Role of Expectations and Social Influence. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 1–14.
- Buckley, M. M., O'Mahony, S. M., & O'Malley, D. (2014) Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*: WJG, Vol. 20. No. 27. 8846.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2009) Placebo analgesia induced by social observational learning. *PAIN*, Vol. 144. No. 1–2. pp. 28–34.
- Colloca, L., Benedetti, F., & Porro, C. A. (2008) Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *European Journal of Applied Physiology*, Vol. 102. No. 4. pp. 371–380.
- Colloca, L., & Grillon, C. (2014) Understanding placebo and nocebo responses for pain management. *Current pain and headache reports*, Vol. 18. No. 6. pp. 419.
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T. D., Ingvar, M., & Benedetti, F. (2010) How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, Vol. 151. No. 2. pp. 430–439.
- Colloca, L., Sigaud, M., & Benedetti, F. (2008) The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, Vol. 136. No. 1–2. pp. 211–218.
- Corazziari, E. (2004) Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 18. No. 4. pp. 613–631.
- Crowell, M. D. (2004) Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology*, Vol. 141. No. 8. pp. 1285–1293.
- Derbyshire, S. W. (2003) A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 98. No. 1. pp. 12–20.
- Drossman, D. A. (1999) The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut*, Vol. 45. Suppl. 2. pp. II1–II5.
- Drossman, D. A. (2016) Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, Vol. 150. No. 6. 1262–1279.
- Drossman, D. A., Camilleri, M., Mayer, E. A., & Whitehead, W. E. (2002) AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, Vol. 123. No. 6. pp. 2108–2131.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009) Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, Vol. 63. No. 4. pp. 533–543.
- Ferentzi, E., Köteles, F., & Bárdos, G. (2011) The Therapeutic use of placebos among Hungarian GPs: A preliminary research report. *Clinical and Experimental Medical Journal*, Vol. 5. No. 1. pp. 21–25.
- Holtmann, G., Shah, A., & Morrison, M. (2017) Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview. *Digestive Diseases*, Vol. 35. No. S1. pp. 5–13.
- Hubbard, C. S., Becerra, L., Heinz, N., Ludwick, A., Rasooly, T., Wu, R., et al. (2016) Abdominal Pain, the Adolescent and Altered Brain Structure and Function. *PLoS ONE* Vol. 11. No. 5. e0156545. DOI: 10.1371/journal.pone.0156545
- Hunt, R. H., & Tougas, G. (2002) Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders: promising directions for novel pharmaceutical treatments. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 16. No. 6. pp. 869–883.
- Kokkotou, E., Conboy, L. A., Ziogas, D. C., Quilty, M. T., Kelley, J. M., Davis, R. B., ... Kaptchuk, T. J. (2010) Serum correlates of the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 22. No. 3. pp. 285–e81.
- Köteles F. (2013) *A placebo-válasz*. Budapest, Medicina Kiadó
- Köteles F., & Bárdos G. (2007) *A placebo-evolúciós szemmel*. *Magyar Pszichológiai Szemle*, Vol. 62. No. 2. pp. 239–252.

- Köteles F., & Bárdos G. (2008a) Placebo és személyiség – a primitívtől a megküzdőig I. A placebo-reszponder személyiség. *Pszichológia*, Vol. 28. No. 3. pp. 267–285.
- Köteles F., & Bárdos G. (2008b) Placebo és személyiség – a primitívtől a megküzdőig II. *Pszichológia*, Vol. 28. No. 4. pp. 339–356.
- Köteles F., & Bárdos G. (2009) Nil nocere? A nocebo-jelenség. *Magyar Pszichológiai Szemle*, Vol. 4. No. 64. pp. 697–727.
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M., & Schönbachler, G. (2010) Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *PAIN*, Vol. 148. No. 3. pp. 368–374.
- Kupers, R., Faymonville, M. E., & Laureys, S. (2005) The cognitive modulation of pain: hypnosis-and placebo-induced analgesia. *Progress in Brain Research*, Vol. 150. pp. 251–600.
- van Laarhoven, A. I., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L., van de Kerkhof, P. C., Kraaimaat, F. W., & Evers, A. W. (2011) Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *PAIN*, Vol. 152. No. 7. pp. 1486–1494.
- Larsson, M. B. O., & Tillisch, K. (2012) Brain responses to expectation and delivery of a visceral stimulus in IBS reflect visceral sensitivity thresholds. *Gastroenterology*, Vol. 142. No. 3. p. 463.
- Lenzer, J. (2020) Covid-19: Should vaccine trials be unblinded? *British Medical Journal (Online)*, 371.
- Lu, H. C., Hsieh, J. C., Lu, C. L., Niddam, D. M., Wu, Y. T., Yeh, T. C., ... Lee, S. D. (2010) Neuronal correlates in the modulation of placebo analgesia in experimentally induced esophageal pain: a 3T-fMRI study. *Pain*, Vol. 148. No. 1. pp. 75–83.
- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2010) Is fear of pain related to placebo analgesia? *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 68. No. 4. pp. 369–377.
- Lyby, P. S., Forsberg, J. T., Åsli, O., & Flaten, M. A. (2012) Induced fear reduces the effectiveness of a placebo intervention on pain. *PAIN*, Vol. 153. No. 5. pp. 1114–1121.
- Mayer, E. A., Aziz, Q., Coen, S., Kern, M., Labus, J. S., Lane, R., ... Tracey, I. (2009) Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 21. No. 6. pp. 579–596.
- Meissner, K. (2009) Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 66. No. 5. pp. 391–398.
- Meissner, K., Distel, H., & Mitzdorf, U. (2007) Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Medicine*, Vol. 5. No. 1. pp. 1–11.
- Meleire, M., & Matricon, J. (2014) Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20. No. 22. p. 6725.
- Mitsikostas, D. D., Mantonakis, L. I., & Chalarakis, N. G. (2011) Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia*, Vol. 31. No. 5. pp. 550–561.
- Mommaerts, J. L., & Devroey, D. (2012) The placebo effect: how the subconscious fits in. *Perspectives in Biology and Medicine*, Vol. 55. No. 1. pp. 43–58.
- Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997) Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, Vol. 72. No. 1–2. pp. 107–113.
- Mukhtar, K., Nawaz, H., & Abid, S. (2019) Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 25. No. 5. p. 552.
- Muskin, P. R. (2007) Psychosomatic Medicine. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 165. No. 1. pp. 141–142.
- Pacheco-López, G., Engler, H., Niemi, M. B., & Schedlowski, M. (2006) Expectations and associations that heal: immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain, Behavior, and Immunity*, Vol. 20. No. 5. pp. 430–446.
- Parellada, M., Moreno, C., Moreno, M., Espliego, A., de Portugal, E., & Arango, C. (2012) Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 22. No. 11. pp. 787–799.
- Petersen, G. L., Finnerup, N. B., Colloca, L., Amanzio, M., Price, D. D., Jensen, T. S., & Vase, L. (2014) The magnitude of nocebo effects in pain: a meta-analysis. *Pain*, Vol. 155. No. 8. pp. 1426–1434.
- Price, D. D., Craggs, J. G., Zhou, Q., Verne, G. N., Perlstein, W. M., & Robinson, M. E. (2009) Widespread hyperalgesia in irritable bowel syndrome is dynamically maintained by tonic visceral impulse input and placebo/nocebo factors: evidence from human psychophysics, animal models, and neuroimaging. *Neuroimage*, Vol. 47. No. 3. pp. 995–1001.
- Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999) An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, Vol. 83. No. 2. pp. 147–156.
- Reeves, R. R., Ladner, M. E., Hart, R. H., & Burke, R. S. (2007) Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *General Hospital Psychiatry*, Vol. 29. No. 3. pp. 275–277.
- Rid, A., Lipsitch, M., & Miller, F. G. (2021) The ethics of continuing placebo in SARS-CoV-2 vaccine trials. *JAMA*, Vol. 325. No. 3. pp. 219–220.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S. G., ... Avorn, J. (2009) Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials. *Drug Safety*, Vol. 32. No. 11. pp. 1041–1056.
- Ross, M., & Olson, J. M. (1981) An expectancy-attribution model of the effects of placebos. *Psychological Review*, Vol. 88. No. 5. p. 408.
- Sevel, L. S., O’Shea, A. M., Letzen, J. E., Craggs, J. G., Price, D. D., & Robinson, M. E. (2015) Effective connectivity predicts future placebo analgesic response: a dynamic causal modeling study of pain processing in healthy controls. *Neuroimage*, Vol. 110. pp. 87–94.
- Shea-donohue, T., Cook, I. J., De Giorgio, R., Tonini, M., Dent, J., ... Brookes, S. J. H. (The Varenna group) (2005) A teaching module on irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 17. pp. 20–40.
- Smith, J. K., Humes, D. J., Head, K. E., Bush, D., White, T. P., Stevenson, C. M., ... Francis, S. T. (2011) fMRI and MEG analysis of visceral pain in healthy volunteers. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 23. No. 7. pp. 648–e260.
- Talley, N. J. (2020) What causes functional gastrointestinal disorders? A proposed disease model. *American Journal of Gastroenterology*, 115(1), 41–48.
- Tippens, K. M., Purnell, J. Q., Gregory, W. L., Connelly, E., Hanes, D., Oken, B., & Calabrese, C. (2014) Expectancy, self-efficacy, and placebo effect of a sham supplement for weight loss in obese adults. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, Vol. 19. No. 3. pp. 181–188.
- Valentini, E., Martini, M., Lee, M., Aglioti, S. M., & Iannetti, G. (2014) Seeing facial expressions enhances placebo analgesia. *PAIN*, Vol. 155. No. 4. pp. 666–673.
- Watson, A., Power, A., Brown, C., El-Dereby, W., & Jones, A. (2012) Placebo analgesia: cognitive influences on therapeutic outcome. *Arthritis Research & Therapy*, Vol. 14. No. 3. pp. 1–7.
- WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation. (2021) Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines—Why We Still Need Them. *New England Journal of Medicine*, Vol. 384. No. 2. p. e2.
- Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M., & Nirkko, A. (2004) Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*, Vol. 53. No. 11. pp. 1595–1601.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)