

Plasebo Etkinin Nörobiyolojisi

Neurobiology of Placebo Effect

Murat Erdem, Süleyman Akarsu, Murat Gülsün

ÖZET

Plasebo, tedavi edilen duruma yönelik özgül etkisi olmayan madde ya da yöntem olarak tanımlanmıştır. Plasebo, hoşnutluk durumuna yol açmakta, tıpkı bir ilacın etkisi gibi vücuttaki yollar aracılığıyla etkisini göstermektedir. Nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile plasebonun beyin aktivasyonu, nörotransmitterler ve hormonlar üzerinde çeşitli değişiklikler oluşturduğu gözlenmiştir. Plasebo cevabının oluşmasında dopamin, serotonin, opioid sistemlerinin etkisi, plasebo etkisinin beklenti süreci ve ödül döngüsü ile ilişkisi, farmakolojik ajanların etki ettiği beyindeki bazı özgül merkezlerin plasebo cevabı sırasındaki rolü çalışmalarda gösterilmiştir. Plasebo etkisi ile hipnozun etkisi arasında da benzerlikler vardır ve hem plasebo hem de hipnoz yanıtında iyileşme beklentisi telkin fenomeni ile yakından ilişkilidir. Telkin ve beklenti modelleri ile ilişkili olarak hem hipnoz hem de plasebo uygulanımı sonrası beyinde benzer değişiklikler oluşması ilgi çekmektedir. Beyindeki nörokimyasal yollar izole olarak değil birçok ortak mekanizmalarla fonksiyonel etki oluşturmaktadır. Bu nedenle plasebo yanıtında tüm bu mekanizmalar birbirleriyle ilişkili olarak görev alabilirler. Her ne kadar birçok faktörün etkisi olduğu göz önünde bulundurulsa da; plasebonun etkisini anlamının ve beyinde yaptığı değişiklikleri görüntüleyebilmenin, psikolojik faktörlerin hastalıkların oluşumunda ve tedavisindeki rollerini aydınlatmada önemli yeri vardır.

Anahtar Sözcükler: Plasebo etkisi, nörobiyoloji, beklenti ve ödül modelleri.

ABSTRACT

Placebo is defined as a substance or method that has no specific effect on the condition being treated. Placebo leads to the state of contentment and shows its effects just like a drug by the pathways in the body. Various changes formed by placebo on the brain activation, neurotransmitters and hormones have been observed with the development of neuroimaging methods. The effects of dopamine, serotonin, and opioid systems in the formation of the placebo response; the relationship between placebo effect, reward cycle and

expectation process and the role of the some specific regions in the brain where pharmacological agents acting on during the placebo response have been shown in several studies. There are similarities between hypnosis and the placebo effects and expectation of improvement is closely related to the suggesting phenomenon in the hypnosis as well as placebo responses. The formation of similar changes in the brain after administration of placebo and hypnosis associated with the expectation models and suggestions attracts attention. Neurochemical pathways in the brain constitute functional impact with many of the common mechanisms. Therefore, all of these mechanisms in the placebo response can take part in relation to each other. Although it is known that many factors may influence, understanding of the effects of placebo and viewing the changes in the brain formed by placebo have an important place for enlightening roles of psychological factors in the onset of diseases and treatment.

Keywords: Placebo effect, neurobiology, anticipation and reward models.

Plasebo “ tedavi edilen durum için özgül bir etkinlik göstermeyeceğine inanılan ve simgesel etkisi için kullanılan bir tedavi biçimi ya da tıbbi tedaviyi hızlandırmayı amaçlayan bir girişim” olarak tanımlanmıştır.[1] Plasebo etkisi ise, farmakodinamik etkisi veya tedaviye yönelik özgül bir özelliği olmayan fakat hastanın etkisine inandığı bir tedavi ile elde edilen sonuç için kullanılan bir kavramdır.[2] Plasebo, hoşnutluk durumuna yol açmakta, tıpkı bir ilacın etkisi gibi vücuttaki yolaklar aracılığıyla etkisini göstermektedir.[3]

Teorik olarak plasebonun bu etkileri klasik koşullanma, beklenti ve ödül modeli gibi kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Hastanın ve hekimin beklentilerinden, verilen ilaçların rengine, sayısına ve şekline, hekimin tutumundan, hastanın özelliklerine kadar birçok faktörün plasebo etkisinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. İnsanların hayatta karşılaştıkları uyaranlara fazla veya az olarak cevap üretme özellikleri kişisel olarak değişmektedir. Bu durum üzerinde öğrenilmiş durumlar ile klinik görünüm ve kişilerin biyolojik yapıları arasındaki ilişki rol oynamaktadır. Plasebo yanıtında duygudurumda, motivasyonda veya bilişsel işlevlerde değişiklik gibi daha karmaşık süreçler rol oynamaktadır.[4]

Günümüzde nörogörüntüleme yöntemleri ile plasebonun beyin aktivasyonu, nörotransmitterler ve hormonlar üzerinde çeşitli değişiklikler oluşturduğu gözlenmiştir.[2,5,6] Beyin görüntüleme yöntemleri ile plasebonun, aktif ilaçların etkisini taklit ettiği ve beyinde onlarla aynı bölgeleri aktive ettiği tespit edilmiştir.[7-9] Bu durum plasebo dopamin verilen parkinson hastalarında,

plasebo analjezik verilen ağrı yakınması olan hastalarda, plasebo antidepresan verilen depresif ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda, plasebo kafein verilen sağlıklı gönüllülerde gösterilmiştir.[10-17] Beyin ve immun sistem arasındaki iki yönlü ilişki stres ve hipotalomo-pituiter eksen üzerinden plasebo cevabı üzerinde etkisi olmaktadır.[18] Plasebo ile immunsupresif etki ve tuberkülün reaksiyonunda sönme; multipl skleroz hastalarında da plasebo ile periferel lökosit sayılarında azalma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[19-21] Bir meta analiz çalışmasında deksametazon supresyon testinde kortizolün suprese edilememesinin zayıf plasebo yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[22]

Bu derlemede çeşitli ruhsal durumlarda plasebo yanıtının yeri ve önemi konusu üzerinde durulacak, daha sonra olası ilişkili mekanizmalar kısaca gözden geçirilecektir.

Ağrı ve Plasebo

Plasebo fenomeni ilk olarak ağrı alanındaki çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır.[23] Günümüzde de halen ağrıda plasebo ile ilgili çalışmalar çoğunluktadır. Nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sonrası ağrının hissedilmesi ve kontrolünde yeri olan birçok beyin bölgesi tanımlanmıştır. Ağrının hissedilmesi ile ilgili beyin bölgeleri talamus, primer somatosensoriyel korteks, sekonder somatosensoriyel korteks, insula, prefrontal korteks, amigdala ve anterior singulat kortekstir. Bu beyin bölgelerine nöromatriks adı verilir [24] Bu beyin bölgelerinin ağrı ile ilişkili değişik görevleri vardır. Talamus, primer somatosensöriyel korteks, sekonder somatosensöriyel korteks ve insulanın posterior bölgeleri duyuların ayrıştırılması; amigdala, anterior singulat korteks ve insulanın anterior bölgeleri ağrının duygusal-motivasyonel bileşenleri; prefrontal korteks ise ağrının bilişsel değerlendirilmesi ile ilgilidir.[25] Bu beyin bölgelerinin aynı zamanda insanlarda duygusal işlem ve düşünme ile de ilişkili olması, ağrının hissedilmesi süresince kişide birçok psikolojik ve fizyolojik etkisinin oluşmasını açıklamaktadır.

Isı ile indüklenmiş ağrı modeli ile yapılmış bir deneysel modelde opioid ve plasebo analjeziklerin nörofizyolojik etkileri sağlıklı gönüllülerde pozitron emisyon tomografisi (PET) ile incelenerek aktive olan beyin bölgeleri karşılaştırılmış, ve hem plasebo hem de opioid agonist olan remifentanil alan grupta aynı beyin bölgeleri (anterior singulat korteks, orbito-frontal korteks ve periaquaduktal gri madde) aktive olmuştur.[11] Wager ve arkadaşları,[12] yaptıkları fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında ön kola elektrik şoku sonrası sürülen plasebo krem ile hastaların hissettikleri ağrı-

da azalma olduğu ve ağrının duygusal regülasyonundan sorumlu olan dorsolateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks ve periaquaduktal gri bölge beyin bölgelerinde aktivasyonda artış, ağrının hissedilmesi ile direkt ilişkili bölgeler olan talamus, anterior insular korteks ve anterior singulat korteks aktivasyonunda azalma tespit etmiştir. Benzer bir çalışmada Price ve arkadaşları iritabl kolon sendromu olan hastalarda plasebo verilmesi sonrası yine aynı beyin bölgelerinde aktivasyonda değişiklikler gözlemlemiştir.[9] Fricchione and Stefano ise ağrının duygusal yanıtında dorsolateral prefrontal korteksin düzenleyici rolünü belirlemiş ve diğer beyin bölgelerindeki değişikliklerin bu bölge üzerinden yönetildiğini belirlemiştir.[26]

Plasebo Etkisinde Dopaminin Yeri, Beklenti ve Ödül Modelleri

Parkinson hastalığında plasebonun nasıl etkili olduğu ilgi çeken bir konu olmuştur. Plasebo analjezisinde olduğu gibi olumlu beklentinin parkinson hastalarında nigrostriatal yolda dopamin salınımına yol açtığı ve bu durumun ödül modeli ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.[10,27] Bu bulgular olumlu beklentinin düzeyi ile striatal dopaminerjik transmisyonun korele olduğunu gösteren bir PET çalışmasıyla da desteklenmiştir.[28] Parkinson hastalarda dopaminerjik reseptör antagonisti olan raklopid ile işaretlenmiş PET ile yapılan ölçümlerde, hastalarda salın solüsyonu enjeksiyonu sonrası muhtemel olarak kaudat çekirdek ve putamenden belirgin düzeyde endojen dopamin salınımı olmuş ve bu dopaminler raklopidi dopaminerjik reseptörlerden uzaklaştırmıştır. Endojen dopamin salınımı özellikle plaseboya cevap veren grupta daha fazla olmuştur.[10]

Diğer bir çalışmada subtalamik stimülatörü olan hastalarda stimülatör çalışmadığı halde çalıştığı söylendiği zaman, çalışmadığı söylendiği zamana göre daha iyi motor performans gelişmiş ve plasebo etkisi ile ilişkili olarak subtalamik ateşleme oranlarında artış olmuştur.[29,30] Dopamin sinyalizasyonunun plasebonun etkisi üzerinde beklenen ve gerçekleşen ödül arasındaki fark için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir.[31] Paralı oyun görevindeki ödül beklentisi sırasındaki anterior singulat korteksten dopamin salınımının plasebo analjezi ile aynı bölgeden salınan dopamin ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.[32] Bu sinyalizasyonun, beklentinin süresi uzadıkça azaldığı belirtilmiş olup bunun da tek doz veya uzun süreli doz uygulaması arasındaki farklılığı açıkladığı değerlendirilmiştir.[33] Bu bulgular plasebonun etkisinin dopaminerjik yolak üzerinden etki edebileceğini düşündürmektedir.

Olumlu beklentinin dorsal striatum, ventral striatum ve prefrontal korteksteki dopaminerjik nöronlarda tonik aktivasyona yol açması; plasebo ile oluşan ödül beklentisinin eksitatör glutamat ve inhibitör GABA impulslarının vücuttaki dopaminerjik nöronlar üzerinde etkili olması ile açıklanmıştır.[34] Dopaminerjik nöronlarda tonik aktivasyon gibi fazik aktivasyonun da olmasının, olumlu beklentinin prefrontal korteks aktivasyonunu artırdığı ve böylece medial fasikülde ventral tegmentumda dopamin akışında artışa neden olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.[26] Ek olarak mesolimbik–mesokortikal dopaminerjik sistemin stres eksenleri olan hipotalamus–pituiter–adrenal ve amigdala –lokus seruleus eksenleri tarafından kontrol edilmesi olumlu beklentinin strese yanıtı düzenleyip plasebo cevabını etkilediğini düşündürmektedir.[35] Tam tersi biçimde olumsuz söylemlerin beklenti anksiyetesine yol açıp ağrıyı artırdığı, kolesistokinerjik sistemin aktifleşmesi sonrası endojen opioidlerde azalma olduğu ve hiperaljezi geliştiği görülmüştür.[4]

Depresif Bozuklukta Plasebo Etkisi

Major depresyonu olan hastaların verilen antidepresan ve plasebo tedavisi sonunda, tedavi öncesine göre niceliksel elektroensefalografi ile beyin aktivitesi incelenmiş ve plaseboya cevap veren grupta, elektroensefalografik aktivitenin ölçüm birimi olan ve kan akımı ile kuvvetli korelasyon gösteren prefrontal kordansta belirgin artış bildirilmiştir.[15] Benzer diğer bir çalışmada fluoksetin ile plasebo karşılaştırılmış, plaseboya cevap veren grubun PET ölçümlerinde prefrontal korteks, anterior singulat, parietal korteks, posterior insular kortekste glukoz metabolizmasında artış, subgenual singulat, talamus ve parahipokampüste metabolizmada azalma tespit edilmiştir.[16] Fluoksetin grubunda da benzer metabolik değişikliklerin olması plasebonun muhtemel olarak serotonin artışına yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır. Tüm bu bulgulardan yola çıkarak plasebonun ağrısı olan hastalarda olumlu beklentinin etkisiyle endojen opiatları ve ağrı düzenleyici yolları aktive ettiği, striatumda dopamin salınımını artırıp subtalamik çekirdeklerdeki nöronları aktive ettiği; depresyonda ise bazı beyin bölgelerinde serotonin ile ilişkili etkiler gösterdiği düşüncesi ortaya atılmıştır.[36].

Anksiyete ve Plasebo

Plasebonun anksiyete üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda sağlıklı gönüllülere hoşnutsuzluk oluşturan görüntüler gösterilmiş ve duygusal algı ölçülmüştür.[37]. Hastaların bir kısmına benzodiazepin bir kısmına plasebo veril-

miş ve duygusal düzenleme süresince plasebonun indüklediği anksiyetede ki azalma olan hastalarda sağ anterior singulat korteks ve orbitofrontal kortekste aktivasyonda artış tespit edilmiştir. Bu bölgelerin plasebonun indüklediği analjezide de düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir. Ek olarak önceden olmuş tedavi beklentisi ile ventral striatumdaki plasebonun indüklediği aktivasyonun korele olduğu tespit edilmiş olup, bu durum duyguları düzenleme durumundaki plasebo ödül modeli ile örtüşmektedir.[15,37]. Bu çalışmaların sonuçları plasebonun antidepresif ve anksiyolitik etkisinin prefrontal kortekste ki bazı bölgeler tarafından düzenlendiğini göstermektedir.

Beklenti modeli, plasebo etkisinde önemli bir rol oynamakta ve ventral striatumun olayın içinde olması muhtemel ödül beklentisi ile ilişkili antidepresan ve anksiyolitik etkiyi yansıtmaktadır. Dorsal striatumdaki (kaudat ve putamen) dopamin salınımı fazlalığı ile klinik plasebo etkisinin fazlalığı arasında korelasyon bulunurken; bu ilişki ventral striatumda (nukleus akkumbens) bulunamamıştır. Çünkü dorsal striatuma göre ventral striatum motor performans ile daha az ilişkilidir ve ödülün gerçekleşmesinden ziyade daha çok ödülün beklentisi ile ilişkilidir.[38]

Son dönemde yapılan çalışmalarda, dorsal anterior singulat korteksin ifade ve değerlendirme fonksiyonlarında; sağ anterior singulat korteksin düzenleme fonksiyonlarında etkili olduğu bildirilmiştir.[39] Plasebo yanıtında dorsal anterior singulat korteks aktivasyonundaki azalmanın sebebi olarak plasebonun ağrının olumsuz afektif boyutunu azalttığı fikri ortaya atılmıştır. Bu durum plasebo cevabında duyuşal sürecin büyük rolü olduğunu göstermektedir. Bu bulguyla tutarlı olarak plasebo analjezi yanıtında duyuşal süreç devrelerindeki aktivite değişikliklerinin plaseboya cevabı belirlemede önemli olduğu tespit edilmiş ve beklenti anksiyetesinin düşük plasebo cevabıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[40-42].

Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda plasebonun indüklediği anksiyete rahatlama ile bilateral amigdala da aktivasyonda düşme tespit edilmiştir.[33] Bu bulgu anksiyete bozukluğu ve depresyonu olanlarda antidepresan tedavisi ile amigdala aktivitesindeki azalma bilgisi ile örtüşmektedir.[43-45] Amigdaladaki serotonerjik inervasyonların serotonerjik genler tarafından düzenlendiği; TPH2 polimorfizminin anksiyete belirtileri ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin amigdala aktivasyonu değişikliği ile irtibatlı olduğu bildirilmiştir.[33,46,47] TPH2 polimorfizmin nöronal ve davranışsal plasebo yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak anksiyete seviyeleri ile ağrı da rahatlama ve beklenen amigdala aktivasyonundaki düşme arasında ters ilişki olduğu, böylece plasebo ile azalan ağrı ile genel duyuş işleme ve azalmış amigdala

cevabı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.[41,48,49] Tüm bu çalışmalar plasebonun analjezik etkisinde anksiyetede azalmayı vurgulamaktadır.[50,51]

İnsan ve hayvan çalışmalarında endojen opioidlerin stres reaksiyonlarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.[52,53] Stres oluşturan olaylara maruz kaldıktan sonra endojen opioid peptid salınımı gerçekleşmesi ve analjezi oluşması stresin indüklediği analjezi olarak tanımlanır.[54] Stres sonrası opioid reseptör bağlama aktivasyonunda değişiklik olduğuna dair veriler çeşitli çalışmalarda elde edilmiştir.[55-57]

Plasebo Etkisinde Endojen Opioidlerin Yeri

Endojen opioidler, endorfinler, dinorfinler ve enkefalinler olmak üzere üç ana bileşenden oluşur.[58,59] Bu maddeler beyinde değişik yerlerde bulunan reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Beta-endorfinler mü opioid reseptör agonistleridir ve strele ilişkili ağrı ve ısıya bağlı ağrının algılanmasında görevlidir.[60] Met enkefalinler yine mü reseptörleri üzerinden dikkat, ödül ve motivasyonel davranışlarda rol oynarlar.[61] Dinorfinler ise kappa reseptörleri üzerinden etki ederek, kimyasal ve basınç ile ilişkili ağrı algılanmasında görev alırlar.[62] Bu maddelerin fonksiyonel olarak dopamin ile yakından ilişkili olduğu ve davranışsal duyarılılaşma mekanizmasında rol oynadıkları bildirilmektedir.[63].

Çalışmalarda mü opioid reseptörlerinin duygudurum ve davranış üzerinde etkili olduğu, mü opioid reseptör aracılı nörotransmisyonun korkuyu ve stres yanıtını azalttığı bildirilmiştir.[64] Aynı zamanda mü opioid reseptörleri duygusal belleğin düzenlenmesinde de etkilidir.[65] Savaşlarda yaralı askerlerin cerrahisinde daha düşük miktarda opioid kullanımı gerekmesi, stresin endojen opioid salınımını artırdığına dair bir veri olarak kabul edilmektedir.[52,66] Plasebo etkisi endojen opioid peptidlerle yakından ilişkilidir.[67,68]. Plasebo uygulaması sonrası nukleus akkumbens, ventral pallidum, amigdala ve dorsal anterior singulat kortekste, mü opioid reseptör dağılımında artma olduğu tespit edilmiştir.[69]

Post-travmatik stres bozukluğu (PTSB) hastalarında psikofarmakolojik tedaviye yanıtın %17 ile %68 arasında olduğu, öte yandan aynı hastalarda plasebo kullanımı sonrası yanıtın ise %28 ile %62 arasında olduğu bildirilmiştir.[70-72] Birçok çalışmada PTSB hastalarında tıbbi tedavi ile plasebo arasında fark olmadığı şeklinde veriler elde edilmiştir.[70-74] PTSB hastalarında plaseboya yanıtın yüksek olması ve PTSB'nin oluşumunda endojen opioidlerin rol oynaması, plasebo yanıtının oluşmasında endojen opioidlerinin etkisi

olduğunu gündeme getirmiştir.[75] PTSD hastalarına ekzojen opioid verildiğinde ie çekilme ve aşıru uyarılmışlık belirtilerinde iyileşme olması, plasebonun da özellikle bu belirtilere endojen opioid sistemi üzerinden etkili olacağını düşünmektedir.[75] PTSD veya benzeri psikiyatrik bozuklukları olan ve plasebodan fayda gören hastalara opioid antagonisti uygulanarak plaseboya verilen klinik yanıtı azaltıp azaltmadığının tespit edilmesi, plasebo yanıtında endojen opioidlerin olası yeri hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği öngörülmektedir.

Hipnoz ve Plasebo Arasındaki Benzerlikler

Plasebo etkisi ile hipnozun etkisi arasında bazı benzerlikler vardır. Bu durum plasebonun hastalarda bir nevi hipnotik süreç oluşturabileceği şeklinde ifade edilmiştir.[76,77] Her ne kadar hipnozdan farklı olarak plaseboda “hastaları yanıltma” faktörü işin içine girse de hem plasebo hem de hipnoz yanıtında iyileşme beklentisinin önemli etkisi vardır ve bu telkin fenomeni ile yakından ilişkilidir.[78]

PET kullanılarak yapılan bir çalışmada, hipnoz altındaki kişilerde mutluluk uyandıran anılarını hatırlamalarını istedikleri dönemde oksipital, parietal, prefrontal ve singulat kortekste aktivasyon gerçekleşmiş; diğer taraftan aynı kişilerde uyanık oldukları dönemde aynı anıları hatırlaması istediklerinde her iki temporal lobta ve bazal ön beyin bölgelerinde aktivasyon oluşmuştur.[79] Bu durum hipnoz altındaki beyin ile uyanıklıktaki beyin işleyişinde farklılık olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı insanlar hipnotize edilip ağrı hissetmeleri telkin edilince bu kişiler ağrıyı hissetmekle kalmayıp aynı zamanda talamus, anterior singulat korteks, insula, prefrontal ve parietal kortekslerinde aktivasyon artışı gerçekleşmiştir.[80] Bu beyin bölgeleri aynı zamanda gerçekten ağrıya maruz kalmada da aktifleşmektedir. Kronik ağrısı olan kişiler hipnotize edildiklerinde hissettikleri ağrı daha da fazlaşmaktadır.[81] Fakat bu hastalarda hipnoz sırasında telkin yapıldığında beyindeki aktivasyonla korele olarak hissettikleri ağrı da azalmaktadır.[81] Hipnoz ağrının yoğunluğunu azaltmakla kalmayıp ağrıya verilen duygusal yanıtı da etkilemektedir. Anterior singulat korteksin duygusal yanıtı düzenlemede etkin görevi vardır. Hipnoz sırasında ağrıya bağlı hoşnutsuzluk, telkine bağlı olarak arttığı veya azaldığı durumlarda da anterior singulat korteks aktivasyonuna paralel değişiklikler olmaktadır. Fakat primer somatosensöriyal korteks ve sekonder somatosensöriyal kortekste beklenen aktivasyon değişiklikleri oluşmamaktadır.[82] Tam tersine hipnoza bağlı ağrının

yoğunluğunda artma veya azalma ile korele primer somatosensöriyal korteks, sekonder somatosensöriyal kortekste aktivasyon değişikliği gerçekleştiği durumlarda ise anterior singulat kortekste herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Fibromiyalji hastalarında hipnoz uygulandığı dönemde hissedilen ağrıdaki azalma ile birlikte kişide hemodinamik yanıtlar gelişmekte bilateral orbitofrontal, sağ talamus, sol inferior parietal korteks kan akımında artış; bilateral singulat korteks kan akımında azalma gerçekleşmektedir.[83] Tüm bu bulgular hipnozdaki telkinin ağrı kontrolü üzerindeki etkisinin beyindeki kortikal düzenlemeler üzerinden olduğu konusunda önemli veriler vermektedir.

Hipnozla ilişkili kişilerde algısal ve beklentisel farklılıklar da önemlidir. Birçok kronik ağrısı olan ve telkine yatkınlığı fazla olan hastada beklentiye bağlı olarak hipnoz sırasında ağrıda belirgin bir düzelme olmakla birlikte ağrı hipnoz sonrası belirli bir süre sonra tekrar oluşmaktadır.[80] Hipnoz ile plasebo arasındaki bu yakın ilişki, her iki fenomenin telkin ve beklenti modelleri ile ilişkili olarak beyinde benzer değişiklikler oluşturması, kişilerin hipnozdan ve plasebodan farklı durumlarda değişik derecelerde etkilenmesi ilgi çekici bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç

Plasebo yanıtında dopamin, serotonin, opioid sistemlerinin etkili olduğu, plasebo etkisinin beklenti süreci ve ödül döngüsü ile ilişkili olduğu, bazı hastalıkların oluşumunda yeri olan ve farmakolojik ajanların etki ettiği beyindeki bazı özgül merkezlerin plasebo yanıtı sırasında da aktif rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Psikiyatrik hastalıklarının etyopatogenezinin opioid, dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik, hipotalamo hipofizer eksen gibi birçok nörotransmitter ve nöroendokrin yollarla ilişkili olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Beyindeki nörokimyasal yollar izole olarak değil birçok ortak mekanizmalarla fonksiyonel etki oluşturmaktadır. Bu nedenle plasebo yanıtında tüm bu mekanizmalar birbirleriyle ilişkili olarak görev alabilirler. Birçok faktörün etkisi olduğu göz önünde bulundurulsa da; plasebonun etkisini anlamanın ve beyinde yaptığı değişiklikleri görüntüleyebilmenin, psikolojik faktörlerin hastalıkların oluşumunda ve tedavisindeki rollerini aydınlatmada önemli veriler sunabilir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar bu konuda ilgi çekici bilgiler verse de daha tutarlı verilerin elde edilebileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Brody H. The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Ann Intern Med* 1982; 97:112-118.
2. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25:10390-10402.
3. Göka E. Plasebo kavramı ve plasebo etkisi. *Turk Psikiyatri Derg* 2002; 13:58-64.
4. Oken BS. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology *Brain* 2008; 131:2812-2823.
5. Stoessl AJ, de la Fuente-Fernandez R. Willing oneself better on placebo—effective in its own right. *Lancet* 2004; 364:227-228.
6. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:545-551.
7. Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12:195-200.
8. Klosterhalfen S, Enck P. Psychobiology of the placebo response. *Auton Neurosci* 2006; 125:94-99.
9. Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 2007; 127:63-72.
10. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293:1164-1166.
11. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neural network. *Science* 2002; 295:1737-1740.
12. Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303:1162-1167.
13. Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 2004; 22:447-455
14. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA et al. Placebo effects mediated endogenous opioid activity on m-opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25:7754-7762.
15. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159:122—129.
16. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159:728-737.
17. Kaasinen V, Aalto S, Nägren K, Rinne JO. Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans. *Eur J Neurosci* 2004;19:2352-2356.
18. Ader R. Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain Behav Immun* 2002; 17:S51-S57.

19. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science* 1982; 215:1534-1536.
20. Smith GR, McDaniel SM. Psychologically mediated effect on the delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in humans. *Psychosom Med* 1983; 45:65-70.
21. Giang DW, Goodman AD, Schiffer RB, Mattson DH, Petrie M, Cohen N et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry* 1996; 8:194-201.
22. Ribeiro SCM, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 618-1629.
23. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159:1602-1606.
24. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract* 2005; 5:85-94.
25. Knudsen L, Petersen GL, Nørskov KN, Vase L, Finnerup N, Jensen TS, et al. Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scand J Pain* 2011; 2:108-120.
26. Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit* 2005; 11: MS54-MS65.
27. de la Fuente-Fernandéz R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002; 25:299-303.
28. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:857-865.
29. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport* 2002; 13:1383-1386.
30. Benedetti F, Colloco L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7:587-588.
31. Irizarry KJL, Licinio J. An explanation for the placebo effect? *Science* 2005; 307:1411-1412.
32. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Want H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 2007; 55:325-326.
33. Faria V. Mind really does matter: the neurobiology of placebo-induced anxiety relief in social anxiety disorder (Doctoral thesis). Uppsala, Uppsala University, 2012.
34. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004; 56:67-71.
35. Teixeira MZ, Guedes CHFF, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010; 99:119-129.
36. Benedetti F, Lanotte M, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007; 147:260-271.

37. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005; 46:957-969.
38. de la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ et al. Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res* 2002; 136:359-363.
39. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2011; 15:85-93.
40. Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* 2011; 31:439-452.
41. Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Is fear of pain related to placebo analgesia? *J Psychosom Res* 2010; 68:369-377.
42. Morton DL, Brown CA, Watson A, El-Derey W, Jones A. Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia* 2010; 48:1958-1964.
43. Furmark T, Appel L, Michelgård A, Wahlstedt K, Åhs F, Zancan S et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171 citalopram or placebo. *Biol Psychiatry* 2005; 58:132-142.
44. Peres JFP, Newberg AB, Mercante JP, Simão M, Albuquerque VE, Peres MJP et al. Cerebral blood flow changes during retrieval of traumatic memories before and after psychotherapy: a SPECT study. *Psychol Med* 2007; 37:1481-1491.
45. Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:877-889.
46. Canli T, Congdon E, Gutknecht L, Constable RT, Lesch KP. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 2005; 112:1479-1485.
47. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 279:400-403.
48. Morton DL, Watson A, El-Derey W, Jones AKP. Reproducibility of placebo analgesia: effect of dispositional optimism. *Pain* 2009; 146:194-198.
49. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:11056-11061.
50. Zhang W, Luo J. The transferable placebo effect from pain to emotion: changes in behavior and EEG activity. *Psychophysiology* 2009; 46:626-634.
51. Zhang W, Qin S, Guo J, Luo J. A follow-up fMRI of a transferable placebo anxiolytic effect. *Psychophysiology* 2011; 48:1119-1128.
52. Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. The neurobiology of posttraumatic stress disorder: an integration of animal and human research. In *Posttraumatic Stress Disorder. A Comprehensive Text* (Eds PA Saigh, JDBremner):103-143. Boston, Allyn and Bacon, 1999.
53. Grossman A: Opioids and stress in man. *J Endocrinol* 1988; 119:377-381.

54. Maier SF, Davies S, Grau JW, Jackson RL, Morrison DH, Moye T et al. Opiate antagonists and long-term analgesic reaction induced by inescapable shock in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1980; 94:1172-1183.
55. Insel TR, Kinsley CH, Mann PE, Bridges RS. Prenatal stress has long-term effects on brain opiate receptors. *Brain Res* 1990; 511:93-97.
56. Sanchez MD, Milanese MV, Pazos A, Diaz A, Laorden ML. Autoradiographic evidence of mu-opioid receptors down-regulation after prenatal stress in offspring rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 94:14-21.
57. Sanchez MD, Milanese MV, Pazos A, Diaz A, Laorden ML. Autoradiographic evidence of delta-opioid receptor downregulation after prenatal stress in offspring rat brain. *Pharmacology* 2000; 60:13-18.
58. Myers RD. Neuroactive peptides: unique phases in research on mammalian brain over three decades. *Peptides* 1994; 15:367-381.
59. Friedman MJ. What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 7):44-51.
60. Schmauss C, Yaksh TL. In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228:1-12.
61. Napier TC, Mitrovic I. Opioid modulation of ventral pallidal inputs. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877:176-201.
62. Schmauss C. Spinal kappa-opioid receptor-mediated antinociception is stimulus-specific. *Eur J Pharmacol* 1987; 137:197-205.
63. Steiner H, Gerfen CR. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res* 1998; 123:60-76.
64. Kalin NH, Sherman JE, Takahashi LK. Antagonism of endogenous CRH systems attenuates stress-induced freezing behavior in rats. *Brain Res* 1988; 457:130-135.
65. Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Res* 1998; 808:134-140.
66. Howard JM, Olney JM, Frawley JP, Peterson RE, Smith LH, Davis JH et al. Studies of adrenal function in combat and wounded soldiers; a study in the Korean theatre. *Ann Surg* 1955; 141:314-320.
67. Sher L. The placebo effect on mood and behavior: possible role of opioid and dopamine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2003; 10:61-68.
68. Bendetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 1997; 51:109-125.
69. Zubieta JK, Bueller JA, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS. Neurochemical mediation of the placebo effect in humans; in: 59th Annual Convention of the Society of Biological Psychiatry New York. *Biol Psychiatry* 2004; 55:57S-58S.
70. Katz RJ, Lott MH, Arbus P, Crocq L, Herlobsen P, Lingjaerde O et al. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder with a novel psychotropic. *Anxiety* 1994-95; 1:169-174.

71. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1837-1844.
72. Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988; 24:149-155.
73. Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicz-DeMet A. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:513-516.
74. Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:190-195.
75. Sher L. The role of endogenous opioids in the placebo effect in post-traumatic stress disorder. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004; 11:354-359.
76. Baker SL, Kirsch I. Hypnotic and placebo analgesia: order effects and the placebo label. *Contemp Hypn* 1993; 10:117-126.
77. Glass LB, and Barber TX. A note on hypnotic behavior the definition of the situation and the placebo effect. *J Nerv Ment Dis* 1961; 132:539-541.
78. Kirsch I, Hypnosis and placebos: response expectancy as a mediator of suggestion effects. *Anales de Psicología* 1999; 15:99-110.
79. Maquet P, Faymonville ME, Degueldre C, Delfiore G, Franck G, Luxen A et al. Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol Psychiatry* 1999; 45:327-333.
80. Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004; 23:392-401.
81. Derbyshire SW, Whalley MG, Oakley DA. Fibromyalgia pain and its modulation by hypnotic and non-hypnotic suggestion: an fMRI analysis. *Eur J Pain* 2009; 13:542-550.
82. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-971.
83. Wik G, Fischer H, Bragée B, Finer B, Fredrikson M. Functional anatomy of hypnotic analgesia: a PET study of patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 1999; 3:7-12.

Murat Erdem, Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D, Ankara; **Süleyman Akarsu**, Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D, Ankara; **Murat Gülsün**, Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Murat Gülsün, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D, Ankara, Turkey.
E-mail: mgulsun@gmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 03 Eylül/September 03, 2013; doi:10.5455/cap.20130520
