

Omedveten aktivering av placebo- och noceboeffekter vid smärta

AUTOREFERAT. Resultaten från en experimentell studie visar att placebo- och noceboeffekter kan aktiveras utan att vi är medvetna om signalerna som utlöser en sådan respons.

Tidigare förklaringsmodeller inom placeboforskningen har ofta inneburit att patienten är klart medveten om de verbala instruktioner eller inlärd signal som triggar placeboeffekter. Inom närstående forskningsfält finns emellertid växande bevis för att viktiga aspekter av vårt beteende kan utlösas av signaler som inte uppfattas medvetet.

I likhet med studier av omedvetna aspekter av hjärnans belöningssystem och studier av ångest och fobi syftade denna studie till att undersöka om placebo och nocebo (negativ placebo) kunde utlösas omedvetet.

Två experiment utfördes med totalt 40 friska deltagare (24 kvinnor, medelålder 23 år). Deltagarna fick först prova ut en smärtstimulator (värmeplatta 3 × 3 cm) som placerades på underarmen och sedan skatta smärta vid olika temperaturer på en skala från 0 = ingen smärta till 100 = starkast tänkbara smärta. Deltagarna placerades sedan framför en datorskärm och uppmanades att hålla blicken på skärmen och skatta varje smärtstimulering mellan 0 och 100.

I det första experimentet utfördes en inlärningssekvens, där två tydligt syn-

liga bilder föreställande olika neutrala ansikten konsekvent kopplades samman med hög eller låg smärta (medel smärtskattning: hög = 63, låg = 24).

För att testa ifall placebo och nocebo kunde aktiveras av tydligt synliga signaler för hög och låg smärta följdes inläringen av en testsekvens där samma ansikten visades på skärmen, men denna gång kopplades bilderna samman med en och samma medelstarka temperatur. Resultaten från testsekvensen bekräftade att placebo (minskad smärta) och nocebo (ökad smärta) uppstod när deltagarna såg bilderna för låg respektive hög smärta, trots att temperaturen var densamma (smärtskattning testsekvens: hög = 53, låg = 19).

I det andra experimentet, som utfördes i en ny grupp av deltagare, undersöktes om placebo- och noceboeffekter kunde aktiveras trots att de inlärd signalerna för hög och låg smärta presenterats omedvetet. Liksom i det första experimentet användes klart synliga bilder under inlärningssekvensen (medel smärtskattning: hög = 52, låg = 21), men under testsekvensen visades bilderna så snabbt att deltagarna inte kunde särskilja dem. Resultaten visade att lägre smärtskattningar uppstod när deltagarna såg bilden för låg smärta (placebo) och högre vid bilden för hög smärta (nocebo), trots att samma temperatur

använts och bilderna presenterats så snabbt att deltagarna inte var medvetna om vilken bild de sett (smärtskattning testsekvens: hög = 44, låg = 25).

Resultaten från denna studie visar att de mekanismer som är ansvariga för placebo- och noceboeffekter kan fungera utan att vi är medvetna om de utlösande signalerna. Det är möjligt att resultaten kan hjälpa oss att förstå hur exponering för medicinska procedurer och miljöer omedvetet kan aktivera kraftfulla inlärningsprocesser som leder till förändrade hälsoeffekter.

Karin Jensen

research fellow, Department of psychiatry, Harvard Medical School, USA

Martin Ingvar

professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Osher centrum för integrativ medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Jensen K, Kaptchuk T, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom K, Berna C, Gollub R, Ingvar M, Kong J. Proc Natl Acad Sci U S A. Epub 10 sept 2012. doi: 10.1073/pnas.1202056109



Viktiga aspekter av vårt beteende tycks kunna utlösas av signaler som vi inte uppfattar medvetet.

Foto: SPL/IBL

SBU efterfrågar »care managers« i vården av deprimerade

Hur ska man få primärvården att arbeta mer evidensbaserat med psykiatriska tillstånd som depression, ångest och missbruk? Den frågan har Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) ställt sig i en rapport som nyligen presenterats.

SBU har gått igenom publicerade studier inom fältet för att se vilka metoder som är effektiva när det gäller att få primärvården att arbeta enligt medicinsk evidens vid psykiatriska tillstånd. De flesta studier man identifierat avsåg depression.

Att anställa en person, exempelvis en sjuksköterska, vid vårdcentralen med särskilt ansvar för just depressionspatienter (ofta kallad »care manager«) tycks vara effektivt. Den positiva effekten gäller både depressionspatienternas symtom, som klingade av (det vetenskapliga stödet för detta anges till

»måttligt starkt«), och att allmänläkarna förskrev antidepressiva läkemedel mer evidensbaserat. En care manager kan ha nära kontakt med depressionspatienter vid kliniken och stödja dem. Helst bör införandet av care managers kombineras med utbildningsinsatser för hela vårdteamet.

När det gäller patienternas depressionssymtom tycks effekten av care managers hålla i sig sex månader efter att insatsen avslutats. Effekten efter längre tidsperioder än sex månader är däremot svår att uttala sig om, då det inte finns publicerade studier med så långa uppföljningstider, skriver SBU.

Kortare utbildningsinsatser för allmänläkarna, som kurser över en dag (2–12 timmar), tycks däremot inte effektiva när det gäller att förbättra läkarnas följsamhet till medicinska riktlinjer för behandling av vare sig depression eller al-

koholmissbruk. Inte heller leder de till att patienterna mår bättre, skriver SBU och hänvisar till tio studier. Huruvida kortare utbildningsinsatser gör att allmänläkarna blir bättre på att förskriva bensodiazepiner går inte att uttala sig om då det inte finns studier inom fältet, sammanfattar SBU.

Myndigheten fastslår dessutom att det inte går att uttala sig om huruvida besök av expert, som specialistläkare, på vårdcentralen för utbildning och återkoppling leder till mer evidensbaserad förskrivning av antidepressiva läkemedel bland primärvårdsläkarna. SBU sammanfattar rapporten med att modellen med care managers för depression inom primärvården bör testas i Sverige.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

SBU. 2012. Rapport nr 211.

Högt konserverade skyddande epitoper på influensa B-virus

Tre humana monoklonala antikroppar skyddar möss mot dödlig infektion med influensa B, rapporterar en studie i Science. Nyligen beskrevs humana monoklonala antikroppar mot influensa typ A, den mest fruktade influensaformen på grund av dess potential att lagras i djurreservoarer, som är nyckeln till uppkomsten av pandemiska influensa A-virus. Dessa antikroppar kan binda till högt konserverade epitoper i stamregionen av hemagglutinin, ett viktigt glykoprotein på virusytan. Influensa B förekommer huvudsakligen hos människor och saknar därför denna potential och har därmed fått mindre uppmärksamhet.

Influensa B klassificeras som en enda typ av virus, men med två olika kocirkulerande varianter som är antigenmässigt och genetiskt distinkta (av Victoria- och Yamagata-härstamning). Monoklonala antikroppar med brett neutraliserande aktivitet mot dessa virustyper skulle kunna ha stor klinisk potential.

I en studie kring detta togs ett bibliotek av humana B-celler fram från frivilliga som nyligen vaccinerats mot säsongsinfluensa. Detta bibliotek skannades för immunglobuliner som in vitro kunde binda hemagglutinin från båda varianterna av influensa B, och tre åter-

fanns: CR8033, CR8071 och CR9114.

In vivo skyddade även låga doser av CR8033 mot död efter att mössen utsatts för två olika influensa B-typer. Ännu lägre doser gav fortfarande förbättrad överlevnad och mindre viktförlust. CR8071 och CR9114 skyddade också mössen från att dö efter att de utsatts för influensa B-typerna, men högre doser per kilo kroppsvikt krävdes.

För att förstå hur antikropparna uppnår bred neutralisering utfördes strukturstudier av antikropparna i komplex med hemagglutinin från influensa A och B. Samtidigt dokumenterades flera brett skyddande regioner i både hemagglutinin-stammen och huvudregionen dit antikropparna binder. Då särskilt antikroppen CR9114 i försöken tedde sig tämligen konventionell bör den, enligt författarna, med lämplig vaccinationsstrategi kunna genereras hos ett stort antal individer. Studien öppnar för framtida vaccinationsstudier i försök att nå ett universall vaccin mot influensa.

Karin Sundström

läkare, doktorand,
Karolinska institutet, Stockholm

Dreyfus C, et al. Science. 2012;337:1343-8.
doi: 10.1126/science.1222908

Gabapentin prövat mot kronisk hosta

Läkemedlet gabapentin har prövats mot kronisk hosta i en studie i Lancet. Studien har gjorts i Australien och omfattar 62 patienter med kronisk hosta sedan minst åtta veckor där man inte funnit luftvägsinfektion eller lungsjukdom som astma eller KOL. Rökare inkluderades inte. Deltagarna lottades till behandling med gabapentin, som i dag främst används mot epilepsi och neuropatisk smärta, eller placebo. Behandlingen pågick i åtta veckor. Primärt effektmått var patientens upplevda besvär av hosta enligt skalan Cough-specific quality of life (Leicester cough questionnaire score/LCQ).

Främsta effektmått var en kliniskt signifikant förbättring enligt LCQ-skalan, definierat som minst 1,3 poängs förbättring på den 19-gradiga skalan, efter åtta veckors behandling. Totalt rappor-

terades detta av 31 procent i behandlingsgruppen och av 10 procent av kontrollerna, dvs »number needed to treat» var 3,6. Preparatet gav dock inte omedelbar effekt; i genomsnitt krävdes kring fyra veckors behandling för att hostan skulle klinga av. Biverkningar rapporterades av 31 procent av behandlade och av 10 procent av kontrollerna. Illamående var vanligaste biverkan i behandlingsgruppen.

Att gabapentin har en hostdämpande effekt är känt sedan tidigare. Studien är dock liten, och fler och större undersökningar behövs innan indikationsområdet kan breddas till att omfatta kronisk hosta.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Ryan NM, et al. Lancet. Epub 27 aug 2012.
doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4

Neuron i frontalloben gör så att vi lär oss av andras misstag

I Nature Neuroscience presenteras en japansk studie där författarna tittat på områden i hjärnan som aktiveras då man ser andra begå misstag och som tros bidra till förmågan att lära sig av misstag som andra begår men inte av sina egna.

Försöken har gjorts på två makaker, en art apor som har som utmärkande drag att de är mycket nyfikna av sig. De båda djuren har växelvis ställts inför valet att trycka på en av två olika knappar. Tryckte de på »rätt» knapp gavs båda djuren belöning i form av en bit mat. Tryckte de på fel knapp blev det ingen mat för någon av aporna. Författarna har med hjälp av elektroder analyserat aktiviteten i mindre grupper av neuron i hjärnan och funnit en grupp neuron i mediala frontala cortex som utslutande reagerade på det andra djurets misstag. Det är sedan tidigare känt att det finns neuron i just mediala frontala cortex som reagerar då människor eller apor själva begår ett misstag.

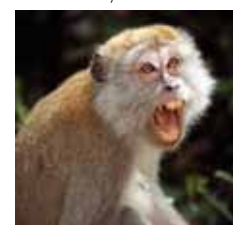
De neuron man nu identifierat reagerade emellertid bara om den andra apan gjorde ett misstag; vid egna misstag noterades ingen aktivitet i neuronerna i fråga. Att människor och djur har stor nytta av en välutvecklad mekanism för att lära sig av andras misstag är naturligtvis lätt att inse. Nu tycks en neurologisk grund för detta ha identifierats.

I en kommentar till artikeln flaggas dock för att det sannolikt finns flera delar i hjärnan vid sidan av den nu aktuella i mediala frontalloben som är viktiga då vi lär oss av andras misstag. Bland annat krävs förmåga att sätta sig in i en annan individs situation och se ett sammanhang från dennes perspektiv, och för det tros delar av hjärnan utanför frontalloben vara viktiga.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Yoshida K, et al. Nat Neurosci. 2012;15(9):1307-12.
doi: 10.1038/nn.3180



Försök på makaker visar mekanismen bakom hur vi lär oss av andras – men inte egna – misstag.

Foto: SPL/IBL