

Vrijeme i snaga jednostavne psihomotorne reakcije kao pokazatelji placebo učinka pri doživljaju boli

Kanceljak, Nikolina

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Humanities and Social Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet**

<https://doi.org/10.17234/diss.2024.330014D>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:131:294551>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



Sveučilište u Zagrebu
Filozofski fakultet
University of Zagreb
Faculty of Humanities
and Social Sciences

Repository / Repozitorij:

[ODRAZ - open repository of the University of Zagreb
Faculty of Humanities and Social Sciences](#)





Sveučilište u Zagrebu

Filozofski fakultet

Nikolina Kanceljak

**VRIJEME I SNAGA JEDNOSTAVNE
PSIHOMOTORNE REAKCIJE KAO
POKAZATELJI PLACEBO UČINKA PRI
DOŽIVLJAJU BOLI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2024.



Sveučilište u Zagrebu

Filozofski fakultet

Nikolina Kanceljak

**VRIJEME I SNAGA JEDNOSTAVNE
PSIHOMOTORNE REAKCIJE KAO
POKAZATELJI PLACEBO UČINKA PRI
DOŽIVLJAJU BOLI**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Dragutin Ivanec

Zagreb, 2024.



Sveučilište u Zagrebu

Faculty of Humanities and Social Sciences

Nikolina Kanceljak

**SPEED AND FORCE OF SIMPLE
PSYCHOMOTOR REACTION AS THE
INDICATORS OF ANALGESIC PLACEBO
EFFECT**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Full Professor Dragutin Ivanec, PhD

Zagreb, 2024

O MENTORU

Dragutin Ivanec rođen je 1965. godine u Kladarama. Srednju školu završio je u Virovitici. Diplomski studij psihologije završio je na Odsjeku za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu 1989. godine, a na istom fakultetu je i magistrirao 1994. te doktorirao 2002. godine. U znanstveno-nastavno zvanje redovitog profesora u trajnom izboru izabran je 2022. godine.

Od 1990. godine zaposlen je u Odsjeku za psihologiju pri Katedri za eksperimentalnu psihologiju. U okviru redovite nastave na Preddiplomskom studiju psihologije nositelj je i nastavnik na obveznim kolegijima *Psihologijski praktikum I*, *Statistika u psihologiji I* i *Statistika u psihologiji II*, te na izbornom kolegiju *Psihologija boli*. Na Diplomskom studiju psihologije predaje izborni kolegij *Složeni nacrti istraživanja*, a na Poslijediplomskom doktorskom studiju psihologije predaje kolegije *Složeni eksperimentalni nacrti istraživanja* i *Suvremeni pristupi istraživanja placebo učinka*.

Dominantne istraživačko područje vežu mu se uz osjetnu psihologiju, a najviše za područje istraživanja psiholoških čimbenika promjena fizičke boli. Prvo istraživanje u području osjeta boli bio je doktorski rad u kojem je i osmislio postupke i procedure izazivanja akutne boli u eksperimentalnim uvjetima. U području uloge psiholoških čimbenika u modulaciji osjeta boli objavio je, što samostalno što u koautorstvu petnaest znanstvenih radova te jedno poglavlje u knjizi. U suautorstvu je objavio i monografsku znanstvenu knjigu o ulozi kognitivnih procesa u doživljaju boli (*Adaptivni mozak i doživljaj boli*). Suautor je i sveučilišnog udžbenika iz područja statistike za društvene znanosti (*Petzova statistika: Osnovne statističke metode za nematematičare*). Član je znanstvenog odbora konferencija psihologa iz regije Alpe-Jadran.

Vodio je više znanstveno istraživačkih projekata iz područja osjetne psihologije i percepcije, a koji su financirani od strane Ministarstva znanosti. Bio je voditelj istraživačkog tima s Filozofskog fakulteta u Zagrebu projekta pod nazivom: *E-rudito: Napredni online obrazovni sustav za pametnu specijalizaciju i poslove budućnosti* (2017. – 2021.). Projekt je realiziran u partnerstvu Filozofskog fakulteta u Zagrebu s firmom LamaroDigital d.o.o., a financiran je u okviru *Europskih strukturnih i investicijskih fondova – Operativni program konkurentnost i kohezija*.

ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Dragutinu Ivancu koji me strpljivo podržavao na putu izrade ove disertacije, a osobito pomoći i podršci oko provedbe eksperimenta.

Veliko hvala mr. sc. Robertu Faberu na pomoći oko aparature bez koje pokus ne bi bio moguć i dr. sc. Damiru Lučaninu na logističkoj pomoći na Zdravstvenom veleučilištu.

Hvala svim sudionicima eksperimenta koju su hrabro trpjeli bol, i to dva puta!

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na pomoći, razumijevanju i podršci, osobito sestrama i bratu te posebno veliko hvala mojim roditeljima Mirjani i Radovanu, jer su me naučili ustrajnosti i podržavali moj znatiželjni duh.

Hvala fra Iki i fra Mići na pomoći onda kada je bilo najpotrebnije.

Hvala Ivanu jer je uvijek bio tu i vjerovao u mene.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj kćeri Eleni, ona je dala novi smisao svemu.

SAŽETAK

Poznato je da su u zadacima jednostavnog vremena reakcije, gdje je zadatak sudionika reagirati što brže može na prezentirani podražaj, vrijeme i snaga reakcije pouzdani pokazatelji jačine prezentiranog podražaja, a time i jačine doživljenog osjeta izazvanog tim podražajem. Tako se vrijeme i snaga reakcije mogu promatrati kao objektivni indikatori promjena u jačini osjeta u psihofizičkim mjerenjima, ali potencijalno i kod testiranja analgetskog placebo učinka. Cilj ovog istraživanja bio je provjeriti hoće li manipulacija s ciljem izazivanja placebo učinka dovesti do procjena manje boli te posljedično hoće li te promjene biti praćene i varijacijama u karakteristikama jednostavne motorne reakcije. Ako bi se pojava analgetskog placebo učinka mogla povezati s promjenama u takvim objektivnim pokazateljima jačine osjeta to bi bio jaki argument da se placebo učinak demonstrira i u promjenama u nociceptivnom procesu, tj. procesima modulacije u ranim fazama obrade signala iz receptora za bol. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 68 zdravih sudionika koji su bili po relevantnim varijablama raspoređeni u tri skupine. Pored kontrolne skupine bez ikakvog tretmana, u jednoj je skupini placebo učinak induciran samo davanjem specifične upute o djelotvornosti primijenjene kreme, a u drugoj je skupini uz davanje specifične upute provedeno prikriveno smanjenje jačine podražaja uz primjenu kreme kako bi došlo do procesa uparivanja. Mjerile su se subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli te vrijeme i snaga motoričke reakcije na prezentirane bolne podražaje. Osnova za zaključivanje o postojanju placebo učinka bila je usporedba razlika u subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli između eksperimentalnih skupina kod kojih je provedena manipulacija s jedne strane i kontrolne skupine bez ikakvog tretmana, s druge strane. Suprotno pretpostavci, nisu utvrđene statistički značajne razlike u procjenama jačine i neugode doživljene boli između pojedinih skupina, odnosno placebo učinak se nije ostvario niti u jednoj eksperimentalnoj skupini. Statistički značajnih razlika nije bilo niti na mjerama vremena i snage reakcije. Rezultati su interpretirani u kontekstu nalaza ranijih istraživanja i potencijalnih metodoloških nedostataka ovog istraživanja.

Ključne riječi: analgetski placebo učinak, placebo, očekivanja, uvjetovanje, vrijeme i snaga reakcije

EXTENDED SUMMARY

Introduction

The analgesic placebo effect refers to the phenomenon that a certain treatment that should not lead to a reduction of pain (e.g. consumption of a pill that does not contain medicinal substances with a pharmacological effect) leads to a reduction in the sensation of pain thanks primarily to specific expectations about this effect. Explanations of how and why the placebo reaction occurs in the experience of pain can be found within the framework of various theoretical models. From the very beginnings of research on the analgesic placebo effect, there has been and is still a debate whether the placebo effect is based largely on conscious expectations (Price and Barends, 2000) or different learning mechanisms, primarily through classical conditioning (Meissner et al., 2011). However, the theoretical framework that is most accepted today is the integrative model proposed by Colloca and Miller (2011). They proposed a unique model in which the placebo effect is the result of the creation of expectations that are triggered by a psychosocial context (e.g. verbal, contextual or social), including among others conditioned stimuli (learning through classical conditioning). Conscious or unconscious expectations are conditioned on the one hand by instructions about the effectiveness of a substance or procedure, by one's own experience of exposure to a certain effective treatment for pain, or by social learning (observation of other people whose pain is reduced due to the influence of a certain substance or treatment), and on the other hand are determined by contextual stimuli, prior beliefs and previous experiences.

It is believed that expectations play a key role in achieving the placebo effect. It was shown that participants who were presented with painful stimuli of equal intensity in two situations, with the only difference in the induced expectations by a verbal instruction about the intensity of the stimulus, gave lower pain estimates when they expected the stimulus to be of lower intensity and less painful, compared to the situation when they had expectations that the stimulus will be very painful (Koyama et al., 2005; Colloca et al., 2008). That the expectation of positive outcomes of the therapy is the core of the placebo effect is shown by experimental studies that have shown that only the manipulation of expectations, without applying any treatment, is effective in reducing the experience of pain (Price et al., 1980; Wang et al., 2011; Ružić et al., 2017; Ritter et al., 2019). In experimental studies of the analgesic placebo effect, expectations are most often

manipulated by verbal instruction given to the participants, which states what effect the applied treatment will have and what kind of sensation it should lead to. Research clearly shows that, among other things, conditioning is important for the occurrence of the placebo effect, i.e. the temporal and spatial pairing of a neutral stimulus (placebo) and an active drug or treatment. This implicitly (but also explicitly) teaches the connection between the presence of a substance (treatment) and the outcome in behavior or experience. In this linking process, a neutral stimulus (placebo substance or procedure) becomes conditioned and can cause the same reaction as an unconditioned stimulus (one that would normally lead to a reaction by itself), which is most often a certain drug or therapeutic procedure. A typical paradigm used in experimental studies of the analgesic placebo effect using conditioning consists of causing pain to the participants and giving them an analgesic (e.g. via infusion). Its use changes the experience of pain, the pain threshold or tolerance becomes higher due to the effect of the drug. In the next step, usually the next day - with the same prior stimulation, the subjects are given a placebo substrate. If after the application of a placebo, which the participants think is the medicine they received in an earlier session, there is a reduction in pain, it can be said that a placebo effect has occurred (Ivanec, 2015).

Current knowledge shows that the placebo effect is not a universal phenomenon, i.e. that there are large inter-individual and intra-individual differences. Estimates are that in some clinical or experimental research, an average of 30-40 % of patients or participants show a placebo reaction (Noon, 1999). In order for the placebo effect to be considered a real phenomenon, it was first necessary to investigate its biological and neurophysiological basis. Advances in technology, particularly the development of brain imaging techniques, have provided insight into the biological mechanisms involved in the placebo effect. According to the assumed model of the formation of the analgesic placebo effect, cognitive psychological processes such as expectations interact with structures that normally participate in the processing of nerve impulses from pain receptors (ACC, S1, insula, S2, thalamus, PAG area). The assumption is that their activation results in the release of various chemical substances, from natural endogenous opiates, but also other non-opiate endogenous substances (e.g. cannabinoid substances). The consequence of this is the modulation of the painful experience, which occurs due to the inhibition of nociceptive activation, either at the level of the spinal cord or in the brain. Such a hypothesized model is called the top-down pain modulation system (Colloca et al., 2013).

Although the findings of neurophysiological basis indicate that the placebo effect is a real phenomenon, there are meta-analyses that question the strength and universality of this phenomenon. Hrobjartsson and Gotzsche (2001) showed that the placebo effect appeared only in studies that used continuous measures versus dichotomous data and only in cases where subjective measures were used. These shortcomings in the research of the analgesic placebo effect were observed relatively quickly, and there is a certain body of research that aimed to examine the objective parameters of the placebo effect. There are studies that have shown that objective parameters do not follow changes in subjective parameters of pain experience. Research by Roelofs et al. (2000) in which, in addition to the subjective evaluation of pain on the VAS scale, they also directly measured objective physiological parameters, showed that there is no significant correlation between subjective and objective measures of the analgesic effect. Findings from research that used measures of evoked potentials are particularly significant. Such measures have the advantage of registering changes in nociceptive processes that occur before any evaluation or decision-making process (Wager et al., 2006), that is, they reflect changes at the level of processing nerve impulses caused only by the strength of stimulation (Wager et al., 2006; Colloca et al., 2008).

One of the objective parameters that has been shown to be directly related to the intensity of sensations from different sensory modalities are the characteristics of the motor reaction, such as reaction speed and force. None of the studies published so far have dealt with the relationship between reaction speed and force in the context of the placebo effect. The correlation between the strength of the stimulus and the characteristics of the motor reaction and the latency and amplitude of the evoked potentials, speaks in favor of the fact that variations in the speed and force of the reaction can be considered an indicator of relatively early processing of signals from nociceptors. Knowing that the placebo effect manifests itself on the measures of evoked potentials, the question is whether the placebo will also manifest itself on other objective measures, such as the speed and force of a simple motor reaction. The main basis for using reaction speed in placebo effect research lies in the fact that there is a negative relationship between stimulus intensity and reaction speed (Jaskowski and Sobieralska, 2004; Bell et al., 2006; Carreiro et al., 2011; Janssen, 2015). Also, numerous studies have shown that as the intensity of the stimulus increases, so does the force of the reaction (Jaskowski et al., 1995; Mattes and Ulrich, 1997). Although the most common objective correlates of the analgesic placebo effect are measures obtained using brain imaging techniques (fMRI, PET) which indicate which neural structures are involved in the realization of

the placebo effect, it is not entirely clear whether they are an indicator of early sensory processing or they are an indicator of later higher cognitive processes, that is, decisions about giving answers are based primarily on the creation of expectations. Therefore, the basic goal in this research is to use behavioral measures that are an almost direct indicator of the strength of sensation in general, and thus the sensation of pain.

Research aims and problem

It is reasonable to expect that the characteristics of a simple motor reaction can be an objective indicator of the change in the intensity of sensation that painful stimulation can cause in situations of the presence of placebo treatment compared to the control situation without such treatment. Therefore, the aim of this research, by collecting objective behavioral measures, is to verify whether the placebo effect is mostly symbolic, since it is primarily expressed through subjective assessments that may be burdened by the relationship between the participant/experimenter and the patient/therapist, as well as the context of the research itself, or whether it is a matter of changes in the nociceptive process, which is also reflected in objective behavioral measures. Such measures may be in line with subjective assessments in the evaluation of placebo treatment, but may additionally indicate a different size of effect in subjective and objective measures. On the other hand, there is a possibility that such measures are inconsistent with subjective evaluations, which would indicate that subjective evaluations are influenced by some other processes that are not closely related to the early processing of sensation intensity.

An additional aim of the research was to verify whether the strength of the placebo effect would change depending on how the manipulation was carried out, by inducing expectations by giving specific instructions to the participants, or by implementing the process of classical conditioning by covertly reducing the stimulus intensity while giving instructions about the effectiveness of the placebo cream. If differences between these two situations were to be shown on the subjective measures of the assessment of the experienced pain, the question is whether the same differences would be shown on the objective measures of reaction speed and force.

The research problem was to test the differences in subjective assessments of the intensity and unpleasantness of the experienced pain, the force and speed of the reaction to painful stimuli, before and after inducing the placebo effect in groups in which the placebo was induced

only by expectations and by a combination of classical conditioning and inducing expectations in relation to a control group where no manipulation was performed.

Methods

Participants

A total of 68 participants took part in the research, of which 50 (73.5 %) were female, with an average age of 22.13 years ($SD = 3.059$, $min = 19$, $max = 34$). There were 22 participants in the control group, the same number in the group whose expectations were induced only by the instruction, and 24 participants in the group whose expectations were induced both by the instruction and the conditioning process.

Measures

To induce pain, electrical stimuli were used, which were given using two electrodes, connected to a voltage-controlled constant current generator (Digitimeter DS5, manufactured by Digitimer Limited, Welwyn Garden City, UK), and using a personal computer with an installed program for giving electrical stimuli. A device for measuring reaction speed and force was connected to the apparatus for giving stimuli and the computer. As a placebo, ultrasound gel was used, with a transparent blue texture, pharmacologically inactive, to which almond essential oil was added in order to obtain a specific smell similar to the smell of analgesic gels or creams. The participants rated the intensity of the experienced pain on a scale from 1 to 30, and the unpleasantness of the experienced pain on a scale from 0 - no discomfort to 10 - extremely unpleasant.

In order to equalize the participants by group according to the relevant variables, the following questionnaires were applied: 1) Croatian version of The State - Trait Anxiety Inventory (STAI) used to examine anxiety as a trait and state (Spielberg et al., 1983; Spielberger, Lushene and McAdoo, 1977), 2) The Pain Catastrophizing Scale, Sullivan et al., 1995, which measures the use of catastrophizing as a coping strategy, 3) The Emotional Stability Scale taken from the International Personality Item Pool – IPIP, Goldberg (1992) and 4) Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ; Ruscheweyh et al., 2009).

Procedure

All participants came to the examination twice, where the time period between the two visits was 2 weeks. When the participants first came to the test, they were introduced to the experimental situation, the application of electrical stimuli via two electrodes to the index and ring finger of the non-dominant hand, and they were trained in the task of measuring the speed and force of the reaction, in three series of 30 reactions each, a total of 90 stimuli. All subjects were then given a total of 48 stimuli, in two series of 24 stimuli each, and the task for the participants was to press the button that measured the speed and force of the reaction as quickly as possible after the presentation of each individual stimulus. Within each series, the stimuli were presented in sequences of three stimuli of equal strength, after which the participants had to give their assessment of the perceived intensity and unpleasantness of the stimuli, on the basis of which the participants were divided into three groups. At the end of the stimulation, the participants filled out questionnaires in paper-pencil form. In the second visit, manipulation was first carried out in the experimental groups. In the expectation-only group, along with the use of the placebo cream, instructions were given that it is an extremely effective analgesic. In the second experimental group, along with instructions and the use of a placebo cream, a covert reduction in the intensity of the stimulus was carried out. Then, in all three groups, a measurement was carried out with stimuli equal to those during the first visit. The difference in the measures for assessing the intensity and discomfort of the experienced pain between the measurements during the first visit and the measurements after the manipulation in the experimental groups is an indicator of the existence of the placebo effect.

Dana analysis

The normality of the distributions of the examined variables was tested with the Shapiro Wilk test. In order to test whether all three groups of participants were initially uniform in terms of all relevant variables, testing was performed using one-way analysis of variance. The existence of a placebo effect can be concluded on the basis of a comparison between the control group and the two experimental ones from the last measurement, that is, the measurement after manipulation in the experimental groups. These differences in subjective measures of perceived pain intensity and unpleasantness between groups were verified by one-way analysis of variance. The same statistical procedure was applied to test differences in reaction speed and force between groups.

Results and discussion

Although earlier research has established a fairly clear biological basis of the placebo effect, it is not entirely clear whether the changes occur in the placebo effect already in the early stages of nociceptive processing of information, or whether it is a question of the involvement of higher processes, primarily the role of expectations. If objective measures were found to be inconsistent with subjective assessments, this would indicate that subjective assessments are influenced by some other processes that are not closely related to the early processing of sensation intensity. In order to be able to test the research hypotheses, it was important that the groups were initially well balanced in terms of all relevant variables, which the results showed. Contrary to the basic hypothesis of the research, no statistically significant differences were found in the evaluations of the intensity and unpleasantness of the experienced pain between the groups in the last measurement, that is, after the manipulation in the experimental groups. In other words, despite the manipulation of inducing expectations by verbal instructions in one group and the combination of the conditioning process and application of verbal instructions in the other group, no placebo effect was shown in either group. It is not uncommon for studies in which the placebo effect, despite the manipulation, was not shown. Beecher, who conducted one of the first systematic reviews of research on the placebo effect, showed that out of the 14 experiments presented, only one used a control group and no significant differences between the control and treatment groups were shown (Beecher, 1955). In the remaining 13 experiments in which the placebo effect was demonstrated, no control group was used. Hrobjattsson and Gortzsche, with their meta-analysis of 114 studies (2001) and an additional 44 studies (2004), showed that the placebo effect appeared only in studies that used continuous subjective assessments and in studies that primarily included the measurement of pain experience. For measures that were based on observer assessments and dichotomous variables, the placebo effect was not significant. Their meta-analysis triggered an avalanche of research on the placebo effect, which was conducted with the aim of verifying whether the placebo effect is real or the result of a series of methodological errors such as statistical regression, spontaneous recovery, or something else. Some of the earlier studies showed that using the conditioning process does not produce a placebo effect (Flaten et al., 2018; Rhudy et al., 2018). While others have shown that even the use of specific instructions does not lead to a placebo effect (Roelofs et al., 2000; Vambheim et al., 2021).

When looking at the average estimates of pain intensity in individual groups, it is evident that the stimuli were experienced as medium strong, that is, the stimulus intensities were high enough to reduce the pain intensity experience in the participants. It is recommended that, in order to demonstrate the placebo effect, participants with pain assessments of at least 3 or 4 on a scale of 0 to 10 should be included in the research (Dworkin et al., 2010). Intensity ratings were highest in the control group, which is in line with hypothesis, but were slightly lower in the group in which expectations were induced only by the instruction, although it was expected that the manipulation of both the instruction and the conditioning process would produce a greater placebo effect than the manipulation of the instruction only. Previous research has shown that participants who have positive previous experiences with analgesics show a greater placebo effect than those who have had less positive experiences (Benedetti, 2014; Finniss et al., 2010; Ropper et al., 2020; Benedetti et al., 2022). Almost half of the participants stated that they do not use analgesics at all or use them a couple of times a year, so this may be a potential reason why the placebo effect was not shown. When examining the placebo effect, it is also necessary to ensure that all environmental cues are convincing so that the participants do not suspect placebo manipulation. Most often, for this reason, a double-blind methodology is used in research, where neither the participants nor the technician directly conducting experiment are aware of which participants are receiving the real drug and which are placebo. In this case, the research was conducted by only one female experimenter, so the influence of the experimenter's expectations, if it existed, was constant during the entire research.

An attempt was made to make the research environment suitable for real pharmacological research as much as possible, but it is possible that additional work could have been done on it. For example, it would be more appropriate to conduct this type of research in a medical institution where the initial expectations of the participants - those with which the participants come to the research, would probably be more in the direction of belief in the effectiveness of the applied 'medicine'. Other potential methodological limitations of the research were discussed in the paper, and recommendations were given for further research on objective parameters in the placebo effect.

Conclusion

Using one way analysis of variance, no statistically significant differences were found in the evaluations of the intensity and unpleasantness of the experienced pain between the groups after conducting the manipulation in the experimental groups. In other words, despite the manipulation of inducing expectations by verbal instructions in one group and the combination of the conditioning process and application of verbal instructions in the other group, no placebo effect was shown in either group. There were no significant differences in the speed and force of the reaction between control and experimental groups.

Key words: analgesic placebo effect, placebo, expectations, conditioning, reaction speed and force

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Doživljaj boli | 1 |
| 1.2. Placebo učinak | 3 |
| 1.3. Analgetski placebo učinak | 6 |
| 1.3.1. Važnost očekivanja kod placebo analgezije | 9 |
| 1.3.2. Uloga učenja u placebo analgeziji | 13 |
| 1.4. Individualne razlike u placebo reakcijama | 22 |
| 1.5. Neurofiziološke osnove placebo učinka | 25 |
| 1.5.1. Moždane strukture uključene u pojavu placebo učinka | 26 |
| 1.5.2. Proces i na razini kralježničke moždine kod placebo analgezije | 29 |
| 1.6. Odnos subjektivnih i objektivnih mjera kod placebo učinka | 33 |
| 1.6.1. Vrijeme i snaga reakcije kao mjere jačine placebo učinka | 36 |
| 2. CILJ, PROBLEM I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA..... | 38 |
| 2.1. Problem istraživanja..... | 39 |
| 2.2. Hipoteze istraživanja..... | 39 |
| 3. METODA..... | 40 |
| 3.1. Predispitivanje..... | 40 |
| 3.2. Sudionici | 41 |
| 3.2.1. Planiranje veličine uzorka i kriteriji uključivanja sudionika | 41 |
| 3.2.2. Opis uzorka | 42 |
| 3.3. Nacrt istraživanja | 42 |
| 3.4. Pribor..... | 44 |
| 3.4.1. Aparatura za zadavanje boli..... | 44 |
| 3.4.2. Aparatura za mjerenje vremena i snage reakcije | 45 |

| | |
|---|------------|
| 3.4.3. Placebo krema..... | 47 |
| 3.5. Postupak istraživanja | 48 |
| 3.5.1. Prvi dolazak | 49 |
| 3.5.2. Drugi dolazak..... | 53 |
| 3.5.2.1. Drugi dolazak - kontrolna skupina..... | 54 |
| 3.5.2.2. Drugi dolazak - eksperimentalna skupina 1 (samo očekivanja) | 56 |
| 3.5.2.3. Drugi dolazak - eksperimentalna skupina 2 (očekivanja i uvjetovanje) | 57 |
| 4. ANALIZA REZULTATA | 59 |
| 4.1. Provjera ujednačenosti skupina po relevantnim varijablama..... | 59 |
| 4.2. Placebo učinak i subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli..... | 62 |
| 4.3. Placebo učinak i objektivne mjere vremena i snage reakcije | 64 |
| 4.4. Usporedba subjektivnih procjena prije i poslije manipulacije | 66 |
| 4.5. Usporedba objektivnih mjera prije i poslije manipulacije | 68 |
| 5. RASPRAVA..... | 71 |
| 5.1. Subjektivne i objektivne mjere placebo učinka | 71 |
| 5.2. Mogući razlozi ne ostvarivanja placebo učinka..... | 73 |
| 5.3. Ograničenja istraživanja i preporuke za naredna istraživanja..... | 78 |
| 5.4. Znanstveni i praktični doprinosi istraživanja | 80 |
| 6. ZAKLJUČAK | 82 |
| 7. LITERATURA | 84 |
| 8. PRILOZI..... | 108 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 129 |

„Whether you think you can, or you think you can't... you are right“ – Henry Ford

1. UVOD

1.1. Doživljaj boli

Doživljaj boli od velike je važnosti za svakog pojedinca te ima svoju neupitnu adaptivnu ulogu – upozoriti pojedinca na prisutnost štetnih i opasnih podražaja kako bi ga se motiviralo na udaljšavanje od izvora boli ili izbjegavanje bolnih podražaja. Bez mogućnosti doživljavanja boli adaptivni život jedinke nije moguć što jasno potvrđuje nekoliko dokumentiranih primjera osoba koje su imale kongenitalno uvjetovanu neosjetljivost na bolne podražaje. Svi su oni umrli prerano, primarno uslijed sekundarnih komplikacija (ozljede i upale) koje se nisu mogle detektirati zbog nedostatka vlakana koji provode živčane impulse iz receptora za bol (Landrieu i sur., 1990). Iako je vid dominantan osjetno perceptivni sustav čovjeka, slijepce osobe, naročito u suvremenom društvu, mogu imati adaptivan i kvalitetan život. Bez mogućnosti doživljaja boli, takav život nije moguć. Budući da je bol redovito neugodna, ljudi u pravilu ne vole imati bilo duže bilo kraće bolne doživljaje, no želja za životom bez boli, odnosno bez nemogućnosti njenog doživljavanja, nije adaptivna opcija.

Upravo je neugoda ta koja doživljaj boli najjasnije karakterizira i čini temeljnu razliku u odnosu na ostale osjetno-perceptivne modalitete. Osim što je to i intuitivno jasno, ogleda se i u pokušajima što jasnijeg definiranja boli. Tako *International Association for the Study of Pain* (1979) bol definira kao „Neugodni doživljaj koji ima osjetne i motivacijske karakteristike, a povezan je s prisutnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili opisan u terminima jednog takvog oštećenja“ (str. 249). Petz (2005) definira bol kao „Složeni doživljaj koji uključuje perceptivno-kognitivnu, čuvstveno-motivacijsku i ponašajnu komponentu, a koji nastaje djelovanjem intenzivnog podraživanja ili oštećenjem tkiva“ (str. 54). U obje spomenute definicije istaknuta je vrlo važna afektivno-motivacijska komponenta doživljaja boli koja se odnosi na njegovu negativnu valenciju i razinu neugode koju bol sa sobom nosi, a koju jasno ističu i najznačajniji autori u području (npr. Melzack i Wall, 1988). Ostali osjetno perceptivni modaliteti također sa sobom nose emocije i raspoloženja, pa i ona neugodna i nepoželjna, što ponajprije ovisi o podražajnoj situaciji. Neće kod svih osoba neko umjetničko djelo pobuditi iste ili slične emocije, a ponekad uopće neće

izazvati emocije. Rijetko ili čak nikada se neće dogoditi da pojava jače boli neće potaknuti pojavu negativnih emocija, odnosno neugode općenito. Posljedično će pojava boli izazvati motivaciju za nekom akcijom.

Ono što doživljaj boli dodatno razlikuje u odnosu na ostale osjetno-perceptivne modalitete je njena veća varijabilnost. Tu se prvenstveno misli na individualne razlike u bolnoj osjetljivosti, koje su puno veće nego individualne razlike npr. u slušnoj percepciji. Varijabilnost koja je povezana s mogućim promjenama u boli posljedica je širokog konteksta različitih uvjeta i čimbenika. Različite osobe neće jednako intenzivno doživjeti bol iz istog izvora, primjerice nakon uboda insekta. Jednako tako, ista osoba može imati različite reakcije na jednaki izvor boli ako se ponovno nađe u istoj toj situaciji, primjerice ako ju ponovno ubode insekt. Veličina varijacija kod drugih osjetnih modaliteta neće biti tako velika uz male promjene nekih kontekstualnih čimbenika.

Jasno je da se temeljna biološka osnova procesa nocicepcije (fiziološki mehanizmi nastanka i reprezentacije osjeta boli) ne mijenja npr. uslijed protoka vremena između dva uboda komarca. Ali pokazuje se da je taj sustav podložan određenoj modulaciji, puno većoj nego što je to kod drugih osjetno perceptivnih sustava. Tu se može navesti niz primjera iz svakodnevnog života koji pokazuju da bol može biti značajno modulirana s obzirom na konkretnu konstelaciju nekih čimbenika. Npr. u stresnim situacijama ljudi mogu biti značajno manje bolno osjetljivi zbog svog kognitivno-emocionalnog stanja. Postoje ratna svjedočanstava da su vojnici postali svjesni ranjavanja (i boli) tek nakon nekog vremena (prema Sarafino, 1994), a sportaši svojih ozljeda tek nakon završetka važne utakmice (Raglin, 2007). Pacijenti pri tretiranju opekline (previjanju) trpe značajno manju bol ako su istovremeno uronjeni u neku dodatnu distraktivnu aktivnost (poput igranja računalnih igara). Koliko će neka bol biti jaka i neugodna, primarno ovisio o jačini podraživanja koje se događa, ali i o raznorodnom kognitivno afektivnom kontekstu. Mnoga suvremena istraživanja to potvrđuju.

U spoznajnom smislu temeljno je pitanje mehanizama u podlozi te psihološke modulacije karakteristika doživljaja boli. Do sada je najviše istraživanja usmjereno na ulogu temeljnih kognitivnih čimbenika, poput uloge pažnje (Fields, 1991, Malloy i Milling, 2010) očekivanja (Atlas i Wager, 2012, Benedetti i sur., 1999), učenja (Montgomery i Kirsch 1997, Benedetti, 2008), a onda i kognitivno-afektivnih poput stresa (Raglin, 2007), neugodnih emocija (Long Chau i Fung-Kam Lee, 2008; Makovec i sur., 2021), pa i stabilnih individualnih razlika poput temeljnih

dimenzija ličnosti (De Pascalis i sur., 2002). Svi navedeni čimbenici jednim dijelom su dio vrlo zanimljivog i u novije vrijeme dosta proučavanog analgetskog placebo učinka.

1.2. Placebo učinak

Prvi put je riječ placebo (od latinske riječi *placebo, complacere* – što u prijevodu znači zadovoljiti) u zdravstvenom kontekstu koristio Škotski liječnik William Cullen (prema Ortega i sur., 2022). Zapisi s njegovih predavanja (Cullen, 1772, prema Kerr i sur., 2008) na medicinskim konferencijama održanim 1772. godine svjedoče o tome da je Cullen u nizu situacija s teško oboljelim pacijentima primjenjivao ono što je nazivao „aktivni placebo“. Riječ je o tvarima za koje je bio uvjeren da neće pomoći pacijentu, no zbog toga što se našao u situaciji da im je bilo nužno dati bilo kakav lijek, davao bi im aktivnu placebo tvar koja je imala potencijal biti od koristi pacijentu. Budući da je po struci bio kemičar i to dosta ugledan, znao je koje tvari potencijalno mogu imati pozitivan učinak u organizmu, a pacijenti su mu pri tome jako vjerovali. Prema *Shorter Oxford Dictionary* (1944) riječ placebo upotrebljava se već od 1811. godine, a definirana je kao „Lijek koji se primjenjuje kod pacijenta radije da bi mu se ugodilo, nego da bi mu bio od koristi“. Liječnik Henry K. Beecher se dosjetio da, zbog nestašice morfija tijekom drugog svjetskog rata, bol kod svojih pacijenata liječi običnom fiziološkom otopinom koju je primjenjivao injekcijama. Pri tome je bilježio izraženost simptoma prije i poslije primjene tretmana. Ono što je opazio bilo je smanjenje doživljaja boli kod 30-40 % pacijenata nakon primjene fiziološke otopine koja zapravo nema nikakvo analgetsko djelovanje (Beecher, 1955). Beecher (1955) navodi da se takva učinkovitost placebo u tretmanu subjektivnih doživljaja pokazala kod preko 1000 pacijenata u 15 istraživanja koje on u svom radu spominje. Navedeni njegov rad smatra se početkom znanstvenog ispitivanja placebo učinka. Pacijenti koji imaju srčane probleme (*angina pectoris*) u jednom su istraživanju imali manje anginoznih napadaja nakon primjene aktivnog lijeka, ali i nakon primjene placebo (Kostis i sur., 1982). U drugom istraživanju je tijekom invazivnog zahvata kod bolesnika s kroničnim zatajenjem srca došlo do pozitivnih hemodinamskih promjena bez da se uopće primijenila stvarna farmakološki djelotvorna terapija, a učinci primjene placebo tretmana u nekim su slučajevima trajali i do 24 sata (Packer i sur., 1985). Pokazalo se dakle da kod pacijenata koji imaju ozbiljna stanja i simptome patološke bolesti srca, sama percepcija da se primjenjuje određeni tretman (koji čak uopće ni ne sadrži farmakološki aktivne tvari) dovodi do pozitivnih promjena.

Khan i sur. (2005) su kod osoba s različitim psihijatrijskim smetnjama uspoređivali odnos učinkovitosti lijekova koji su se u to vrijeme primjenjivali u tretmanu psihijatrijskih bolesti i placebo supstanci koje nisu imale aktivno djelovanje. Rezultati su pokazali da je kod depresivnosti, anksioznosti i simptoma posttraumatskog stresnog poremećaja, učinkovitost primjene standardnih lijekova tek malo veća u odnosu na primjenu placebo tvari (Khan i sur., 2005). Dalje se pokazalo da kod pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti praćene izraženim motoričkim tremorom, usporenošću pokreta i abnormalnostima posture tijela, objektivno stanje i simptomi mogu biti promijenjeni primjenom placeba. Goetz i suradnici (2000) pokazali su da je prilikom šestomjesečnog tretmana kod 16 % pacijenata s dijagnozom Parkinsonove bolesti koji su primali placebo tvar, došlo i do 50 % smanjenja simptoma patološkog motoričkog ponašanja.

Svi navedeni primjeri pokazuju da primjena tretmana ili terapije koja u teorijskom smislu zapravo nema aktivno djelovanje, može imati pozitivan učinak na oporavak ili smanjenje simptoma. Taj se učinak naziva *placebo učinak*. Stewart-Williams i Podd (2004) placebo učinak definiraju kao „Istinski psihološki ili fiziološki učinak, kod ljudi ili životinja, koji se pripisuje primjeni neke tvari ili podvrgavanju nekom postupku, a koji nije nastao zbog te neaktivne tvari ili postupka“ (str. 326). Pri tome se *placebo* može definirati kao „Tvar ili postupak, koji je sam po sebi u teorijskom smislu neaktivan i ne bi trebao imati željenog učinka“ (Stewart-Williams i Podd, 2004, str. 326). Međutim, definicija placeba zasigurno je šira od navedenog, budući da različiti drugi faktori mogu dovesti do placebo učinka, kao što su riječi, simboli i značenja, odnosno ne samo tvar, već i način primjene, socijalno okruženje, podražaji iz okoline (Benedetti, 2022). U istraživanjima se placebo tvar može primjenjivati intravenozno injekcijama (Amanzio i Benedetti, 1999), oralno ili se nanositi površinski u obliku kreme ili gela, a ono što ga karakterizira jeste da je izgledom i drugim svojstvima nalik aktivnoj tvari koju zamjenjuje. Pored navedenog, kao placebo mogu poslužiti i različiti tretmani i medicinski postupci, primjerice operativni zahvati u kojima nije bilo intervencije na tkiva i organe.

U području zdravstva placebo učinak se može istovremeno promatrati kao nepoželjan i kao poželjan. Ako pored učinka standardnog tretmana ili terapije postoji i učinak placeba - koji nije posljedica djelovanja teorijski zasnovanog aktivnog tretmana, onda to predstavlja potencijalni problem u zdravstvenom kontekstu jer tada ne postoji mogućnost točne procjene veličine učinka nekog specifičnog medicinskog tretmana. To se vrlo rano u znanstvenom i stručnom kontekstu osvijestilo te je placebo učinak prepoznat kao čimbenik kojeg je bilo nužno kontrolirati kako bi se

izolirao utjecaj ispitivanih tvari, obično novih lijekova koji se uvode u uporabu. Tako je u kliničko-znanstvenim ispitivanjima učinkovitosti i sigurnosti lijekova, primjena placeba postala standard (Kaptchuk, 1998). U dvostruko slijepim istraživanjima s „placebo“ skupinom tako se uspoređuje djelovanje lijeka ili tretmana s primjenom placebo tvari ili placebo tretmana (Crum i sur., 2017). Svi sudionici su u takvim istraživanjima upoznati s činjenicom da možda primaju aktivni lijek, a možda placebo tvar, a takvi nacrti istraživanja nazivaju se dvostruko slijepim budući da niti sudionici niti istraživači koji su u direktnom kontaktu sa sudionicima, ne znaju koji su sudionici primili aktivni lijek, a koji placebo tvar. Ovim se postupkom nastoji primarno isključiti utjecaj očekivanja kako istraživača, tako i samih sudionika, na smanjenje izraženosti simptoma i oporavak sudionika.

Kako bi bili sigurni da je samo placebo utjecao na promjene u doživljavanju i ponašanju, a ne neki drugi faktori kao što su regresija prema prosjeku (statistički fenomen u kojem je prilikom prvog mjerenja varijabla ekstremnija, no s povećanjem broja mjerenja vrijednost se približava prosjeku), spontani oporavak (prirodne promjene do kojih bi u svakom slučaju došlo; spontane remisije bez ikakvog tretmana ili intervencije) ili Hawthorne efekt (promjene do kojih dolazi zbog svijesti da osoba biva opažana), potrebno je u kontroliranim istraživanjima sudionike po slučaju rasporediti u skupinu izloženu placebo te usporednu skupinu koja nije izložena nikakvom tretmanu (samo se opaža), takozvanu kontrolnu skupinu bez tretmana (Abhishek i Doherty, 2013). Pregled literature pokazuje da većina najranijih istraživanja koja su potvrdila placebo učinak, nije imala kontrolnu skupinu, već su se uspoređivale zavisne mjere prije i poslije placebo intervencije, ili se uspoređivala primjena placeba s primjenom stvarnog aktivnog lijeka (Hróbjartsson i Gotzsche, 2004).

Moderni pristup i razumijevanje placebo učinka kreću od ideje da je placebo učinak odličan primjer kako raznorodni čimbenici, a primarno psihološki, mogu utjecati ne samo na subjektivno prosuđivanje (npr. koliko jako me boli), već i na objektivne promjene kako motoričkog ponašanja tako i bioloških procesa na kojima se takvo ponašanje temelji. Sukladno tome, placebo se učinak u medicinskom kontekstu smatra poželjnim, budući da se uz njega pored realnog djelovanja lijeka ili terapije ostvaruje i dodatan pozitivan učinak. Pri tome je važno prihvatiti stajalište da je kod placebo učinka riječ o realnom i stvarnom, a ne tek simboličnom učinku. U praksi to znači da opažana poboljšanja stanja i ublažavanje simptoma nisu rezultat pristranosti kako opažača tako i samog sudionika/ pacijenta (npr. sudionici istraživanja ili pacijenti su zbog udovoljavanja

autoritetima spremniji izjaviti da je došlo do poboljšanja stanja) te da nije riječ o učincima koji bi se svakako dogodili bilo zbog spontanih remisija, bilo zbog regresije prema prosjeku (Stewart-Williams i Podd, 2004). No, takvo stajalište sa sobom nosi potrebu za boljim razumijevanjem samog placebo učinka i svih procesa koji su u njegovoj osnovi i moduliraju njegovu veličinu. Primarno je potrebno prepoznati uvjete koji dovode do placebo učinka, bilo da je riječ o psihološkim faktorima kao što su očekivanja, bilo da je riječ o fizičkom i socijalnom kontekstu u kojem se placebo učinak ostvaruje. Nadalje, ako je riječ o realnom učinku, tada on zasigurno ima i svoju biološku osnovu, a poznavanje biološke osnove daje jasniji uvid u mogućnosti njegovog korištenja. Ako znamo da primjena placeba dovodi kod pacijenata do poboljšanja zdravstvenog stanja ili smanjenja simptoma, onda je zasigurno vrijedno ispitivati placebo učinak i sve popratne mehanizme koji mogu modulirati njegov utjecaj. Korpus znanstvenih i stručnih spoznaja je već toliki da se provode i meta-analize kojima se provjerava veličina placebo učinka u različitim kontekstima. Krajnji je cilj u potpunosti razumjeti sve faktore koji su u njegovoj osnovi, kako bi se potencijalno placebo tretman, ovisno o kontekstu i etičkim normama mogao koristiti u praksi. Rezultati istraživanja provedenog u Velikoj Britaniji pokazali su da čak 77 % zdravstvenih djelatnika primjenjuje placebo (Howick i sur., 2013). Placebo učinak pronalazi se ponajprije u području boli, a potom i kod autoimunih bolesti, bolesti probavnog sustava, migrena i alergija, problema sa spavanjem, a potom i u području sporta i psihoterapijskih postupaka (Benedetti, 2009).

1.3. Analgetski placebo učinak

Placebo učinak u području boli – analgetski placebo učinak, odnosi se na pojavu da određeni tretman koji ne bi trebao dovesti do smanjenja boli (pr. konzumiranje tablete koja ne sadrži ljekovite tvari s farmakološkim učinkom) ipak dovede do smanjenja osjeta boli zahvaljujući prvenstveno specifičnim očekivanjima o tom učinku (Peerdeman i sur., 2016). Upravo je u području boli placebo učinak najviše puta zabilježen (Colloca, 2018).

Meta analiza kojom se uspoređivala skupina izloženu placebo i netretirana kontrolna skupina pokazala je da je placebo reakcija najkarakterističnija upravo za tretman boli (Hrobjartsson i Gotzsche, 2001). Druge meta-analize pokazuju da postoji relativno velik

varijabilitet veličine učinka placebo analgezije gdje se pokazuje prosječan učinak od $d = 0.81$ (raspona od $d = 0.12$ do $d = 2.51$) (prema Ivanec, 2015). Pri tome se u dvostruko slijepim kliničkim istraživanjima gdje se placebo koristi kao kontrola pokazuje manja veličina učinka, raspona od $d = 0.15$ do $d = 0.27$. S druge strane, u istraživanjima kojima je cilj ispitati mehanizme u osnovi placebo učinka, prosječna je veličina učinka obično veća, $d = 0.95$ (Vase i sur., 2009). Klinička istraživanja su obično ta koja imaju veću vanjsku i ekološku valjanost te direktne praktične implikacije, no tek se u eksperimentalnim istraživanjima jasno mogu razlučiti djelovanja pojedinih varijabli na placebo analgeziju te u skladu s tim zaključivati o mogućim uzročno-posljedičnim vezama. Price i sur. (2008) navode da je postotak sudionika koji u eksperimentalnim istraživanjima placebo učinka mogu reagirati na placebo znatno visok (90 - 100 %), dok je u kliničkim istraživanjima taj postotak dosta niži (30 – 50 %). U skladu s tim, Sauro i Grenberg (2005) su u svojoj meta-analizi pokazali da je veličina učinka placebo analgezije značajno veća u eksperimentalnim ($d = 0.89$) nego u kliničkim istraživanjima. Price i sur. (2005) smatraju da je takva razlika prvenstveno određena specifičnijim i direktnijim uputama o posljedicama primjene tretmana te posljedično i jasnijim očekivanjima o djelovanju nekog placebo tretmana u eksperimentalnim istraživanjima, u odnosu na klinička.

Čini se da je, kada je placebo analgezija u pitanju, redovito riječ o interakciji stabilnih osobina pojedinca i konteksta primjene terapije, uključujući odnos s liječnikom ili eksperimentatorom (prema Ivanec, 2015). Naime, u kliničkom kontekstu obično postoji takav oblik pristranosti da se liječnici promatraju kao osobe od velike važnosti za vlastito zdravlje te se samom njihovom pojavom stvaraju svojevrсна očekivanja o oporavku ili djelovanju lijeka ili tretmana (Rabinovich i Kacen, 2012; Ursano i sur., 2015). Ta očekivanja mogu biti potaknuta velikim brojem različitih individualnih i o kontekstu ovisnih varijabli. Time se vjerojatno mogu objasniti velike interindividualne i intraindividualne razlike u pojavi analgetskog placebo učinka. Neki od faktora koji mogu utjecati na procjene doživljaja boli kod ispitivanja placebo analgezije, a osobito u kliničkom kontekstu, su specifična očekivanja o smanjenju simptoma (Price i sur., 1999; Kotsis i sur., 2012; Kirsch i sur., 2014), način i stil komunikacije liječnika ili tehničara (Dutt-Gupta i sur., 2007; Kaptchuk i sur., 2008); otkrivena naspram prikrivene primjene tretmana ili placebo (Colloca i sur., 2004; Bingel i sur., 2011; Atlas i sur., 2012) kao i prethodno iskustvo s tretmanom (Colloca i sur., 2010; Schafer i sur., 2015). Naime, ranija istraživanja pokazala su da na placebo analgeziju utječe i prethodno iskustvo s analgeticima (Colloca i Benedetti, 2006), bilo

da je riječ o pozitivnim ili negativnim ranijim iskustvima. Ako je osoba imala pozitivna iskustva u vidu smanjenja boli prilikom primjene analgetika, vjerojatnije je da će kod te osobe doći do smanjenja boli i nakon primjene placebo tvari umjesto stvarnog analgetika, u odnosu na osobe koje nisu imale ranija pozitivna iskustva s analgeticima. Takvi su rezultati pokazali kolika je važnost kognicija odnosno učenja na osnovi prethodnog iskustva, u pojavi placebo učinka.

Objašnjenja kako i zbog čega do placebo reakcije kod doživljaja boli dolazi mogu se pronaći u okviru različitih teorijskih modela. Od samih početaka istraživanja analgetskog placebo učinka neprestano se vodila i još uvijek vodi debata je li placebo učinak temeljen većom dijelom na svjesnim očekivanjima (Kirsch, 1985; Price i Barell, 2000) ili različitim mehanizmima učenja, prvenstveno učenjem putem klasičnog uvjetovanja ili kondicioniranja (Voudouris i sur., 1989; Meissner i sur., 2011). Dodatno se placebo učinak proučava u okviru utjecaja konteksta (Blasi i sur., 2001) i značenja odgovora (Colagiuri i sur., 2015). Međutim, teorijski okvir koji je danas najviše prihvaćen jest integrativni model kojeg su predložili Colloca i Miller (2011). Oni su predložili jedinstveni model u kojem je placebo učinak rezultat stvaranja očekivanja koja su potaknuta psihosocijalnim kontekstom (pr. verbalnim, kontekstualnim ili socijalnim), uključujući između ostalog i uvjetovane podražaje (učenje putem klasičnog kondicioniranja). Svjesna ili nesvjesna očekivanja pri tome su s jedne strane uvjetovana uputama o djelotvornosti neke tvari ili postupka, vlastitim iskustvom izlaganja određenom učinkovitom tretmanu za bol, ili socijalnim učenjem (opažanjem drugih osoba kod kojih je bol smanjena zbog utjecaja određene tvari ili tretmana), a s druge strane određena kontekstualnim podražajima, ranijim vjerovanjima i prethodnim iskustvima.

Induciranje specifičnih očekivanja verbalnim uputama ili procesom uvjetovanja, u istraživanjima doživljaja boli, mogu dovesti do placebo analgezije ili nocebo reakcije¹ ovisno o tome kakva su očekivanja inducirana, ili kakav je proces uvjetovanja proveden. Kada uslijed menstrualnih bolova u trbuhu žena popije „placebo“ tabletu za smanjenje bolova i bolovi prestanu, može se zaključiti da je na temelju ranijeg iskustva (koje je rezultiralo učenjem o povezanosti uzimanja tablete i smanjenja boli) ona i u ovoj situaciji imala svojevrсна očekivanja o pozitivnom učinku (placebo) tablete. Rezultati brojnih istraživanja pokazali su da je znanje o učinkovitosti

¹ Fenomen suprotan placebo učinku, gdje se zbog negativnih očekivanja o djelovanju primijenjene tvari ili postupka događa pogoršanje stanja i simptomi postaju izraženiji, naziva se nocebo učinak.

nekog tretmana, formirano prvenstveno na temelju prijašnjeg iskustava, a koja je dodatno pojačano induciranjem očekivanja specifičnom uputom o pozitivnom djelovanju tretmana, temeljni čimbenik pojave placebo učinka (Pollo i sur., 2001; De Pascalis i sur., 2002; Petrovic i sur., 2005; Price i sur., 2006; Finniss i sur., 2010; Krummenacher, 2010; Petrovic i sur., 2010; Wager i sur., 2011; Schmid i sur., 2013).

1.3.1. Važnost očekivanja kod placebo analgezije

Očekivanja se općenito smatraju bitnim čimbenikom u modulaciji osjeta boli, što je potvrđeno brojnim istraživanjima koja su koristila različitu metodologiju. Pokazalo se da sudionici kojima su u dvije situacije prezentirani bolni podražaji jednake jačine, s jedinom razlikom u induciranim očekivanjima verbalnom uputom o jačini podražaja, daju niže procjene boli kada očekuju da će podražaj biti slabiji te manje bolan, u odnosu na situaciju kada imaju očekivanja da će podražaj biti jako bolan (Benedetti i sur., 1999; Koyama i sur., 2005; Colloca i sur., 2008). Eksperimentalna su istraživanja pri tome pokazala da samo manipulacija očekivanjima, bez primjene bilo kakvog tretmana, može biti djelotvorna za smanjenje doživljaja boli te da su očekivanja pozitivnih ishoda zapravo temelj pojave placebo učinka (Price i sur., 1980; Wang i sur., 2011; Ružić i sur., 2017; Ritter i sur., 2019). Očekivanjima koja su vezana uz automatske odgovore i iskustva poput emocija te tjelesnih senzacija (poput smanjenja boli nakon uzimanja terapije) se bavio Kirsch (1985, 1997) u svojoj Teoriji očekivanja odgovora. U teoriji naglašava važnost *očekivanja odgovora* u razumijevanju placebo učinka (Kirsch, 1997). Očekivanje odgovora funkcionira jednako kao i očekivanje podražaja, no postoje i razlike. Primjerice, studenti mogu imati očekivanja o dobivanju određene ocjene na ispitu. To očekivanje može utjecati na to koliko će oni učiti i pripremati ispit, što indirektno utječe na ocjenu; no očekivanje samo po sebi nije direktno dovelo do dobivanja očekivane ocjene (Kirsch, 1997). Slično se može primijeniti i kod očekivanja da, primjerice, konzumiranje kave s kofeinom može dovesti do povećane pobuđenosti. Kod osoba koje imaju ovakva očekivanja može doći do povećane pobuđenosti (nevoljnog, automatskog odgovora) iako su konzumirali kavu bez kofeina – placebo tvar (Kirsch i Weixel, 1988). U tim slučajevima placebo je doveo do očekivanja odgovora, a očekivanje odgovora je dovelo do promjena u iskustvu (Kirsch, 1997). Te su se promjene kod konzumiranja kave bez kofeina očitovale u promjenama krvnog tlaka i učinku u testovima motoričkih sposobnosti (Kirsch

i Weixel, 1988). Pokazalo se da su promjene različite kod različitih sudionika, ovisno o njihovim očekivanjima o djelovanju kofeina. To ukazuje na medijatorsku ulogu koju ima očekivanje odgovora u nastanku placebo učinka (Kirsch, 1997). Općenito se smatra da postoji pozitivna povezanost između jačine formiranih očekivanja i veličine placebo učinka (De Pascalis i sur., 2002). Odnosno, što je uvjerenje u djelotvornost određene placebo tvari jače, to će biti i veći placebo učinak.

U eksperimentalnim istraživanjima analgetskog placebo učinka očekivanjima se najčešće manipulira s pomoću verbalne upute koja se daje sudionicima, a u kojoj se navodi kakvo će djelovanje primijenjeni tretman imati i do kakvog bi osjeta trebao dovesti. Slično se pronalazi i u kliničkim istraživanjima, gdje liječnici pacijentima daju specifične informacije o djelovanju primijenjenog tretmana na smanjenje boli. Mnoga istraživanja su potvrdila djelovanje takvih verbalnih sugestija na smanjenje boli (npr. Kirsch i Weixel, 1988; Benedetti i sur., 1999; Pollo i sur., 2001; Benedetti i sur., 2003; Petrovic i sur., 2005; Wager i sur., 2011; Schmid i sur., 2013), a specifičnije i jasnije upute dovodile su do većeg učinka (Tang i Colagiuri, 2013). Pri tome je od velike važnosti činjenica da osoba zna i bude svjesna da dobiva određeni tretman.

Naime, posebno su zanimljiva i ilustrativna saznanja proizašla iz paradigme prikrivenog davanja lijekova za ublažavanje boli (Pollo i sur., 2002; Colloca i sur., 2004; Price i sur., 2008). U otvorenom načinu primjene lijekova, koji je u praksi uobičajeni način primjene, tehničar (liječnik ili eksperimentator) primjenjuje lijek tako da to pacijent (sudionik istraživanja) vidi. Međutim, kod prikrivenog načina primjene pacijent ili sudionik nije svjestan da dobiva lijek. Najčešće se postupak prikrivene primjene lijeka provodi infuzijama čija je primjena kontrolirana putem unaprijed programiranog računala. Usporedbom dvije navedene situacije može se razumjeti učinkovitosti standardne medicinske prakse – otvorene primjene lijeka, pri čemu su uključena očekivanja pacijenta o učinkovitosti lijeka, dok kod prikrivene primjene ne postoji direktni utjecaj očekivanja. Smatra se da je učinkovitost svih lijekova zapravo kombinacija njihovog aktivnog farmakološkog djelovanja na smanjenje simptoma s jedne strane i očekivanja koje osobe koje uzimaju lijek imaju vezano uz njihovo djelovanje s druge strane.

Kod istraživanja placebo analgezije s balansiranim placebo nacrtom (engl. *balanced placebo design*) kojeg su proveli Atlas i sur. (2012), svi sudionici su prošli kroz četiri situacije: 1) otvorena primjena aktivnog lijeka pri čemu su sudionici očekivali da će dobiti lijek te su primili

lijek, 2) prikrivena primjena lijeka pri čemu sudionici nisu imali očekivanje da će dobiti lijek, no ipak su prikriveno primili lijek, 3) primjena placebo tvari pri čemu su sudionici očekivali primanje lijeka, no nisu primili lijek već placebo tvar i 4) kontrolna situacija tj. situacija bez ikakvog tretmana, pri čemu sudionici nisu očekivali primanje lijeka, niti su primili lijek. Redoslijed situacija variran je među sudionicima. Glavni učinak očekivanja dobiven je usporedbom situacija otvorene primjene lijeka i placeba sa situacijama prikrivene primjene lijeka i kontrolne situacije. Glavni učinak lijeka dobiven je usporedbom rezultata u situaciji otvorene primjene lijeka i prikrivene primjene lijeka u odnosu na situaciju primjene placeba i kontrolnu situaciju. Interakcija se provjeravala usporedbom rezultata u situacijama otvorene primjene lijeka i kontrolne situacije u odnosu na primjenu placeba i prikrivenu primjenu lijeka (Atlas i sur., 2012). Dobiveni su značajni efekti lijeka i očekivanja, dok se interakcija nije pokazala značajnom što ukazuje na to da lijek (remifentanil) i očekivanja utječu na smanjenje boli na aditivan način, bez interakcije (Atlas i sur., 2012), odnosno da očekivanja djeluju nezavisno od lijekova.

Druga su istraživanja pokazala da otvorena primjena lijeka, uz uputu pacijentima o učinkovitosti lijeka, može udvostručiti učinke analgetika, ali i potpuno poništiti njihovo djelovanje ako se pacijentima daje uputa o štetnom djelovanju korištene terapije ili lijeka (Bingel i sur., 2011). Amanzio i sur. (2001) pokazali su da je potrebna u pola manja doza lijeka da bi se postiglo jednako smanjenje boli u slučaju otvorene primjene lijeka u odnosu na prikrivenu primjenu. Kod pacijenata s problemima boli, anksioznosti i onih koji boluju od Parkinsonove bolesti pokazalo se da očekivanja formirana kao posljedica otvorene primjene lijeka rezultiraju većom učinkovitosti lijeka u odnosu na situaciju primjene lijeka bez znanja pacijenta (Colloca i sur., 2004). Benedetti i sur. (2003) u svojim su istraživanjima uspoređivali otvorenu naspram prikrivene primjene tretmana kod različitih stanja – primjene morfija kod postoperativne boli, diazepam kod anksioznosti, subtalamičke stimulacije kod Parkinsonove bolesti i beta blokatora kod kardiovaskularnog funkcioniranja. Za svako od navedenih stanja pokazalo se da je otvorena primjena tretmana dovela do učinkovitijeg poboljšanja u usporedbi s jednakim tretmanom koji je prikriveno primijenjen. U istraživanju post-operativne analgezije prikriveni tretman morfijem rezultirao je sporijim prestankom boli nego u situaciji kada su pacijenti znali da su primili morfij, što upućuje na zaključak da je inicijalni brzi prestanak boli nakon primjene analgetika morfija u velikom dijelu pod utjecajem placebo reakcije (Colloca i sur., 2004). Isto tako, kada su pacijenti svjesni da više ne primaju morfij to dovodi do bržeg povratka osjeta boli nego kada prikriveno

prestanu primati morfij (Colloca i sur., 2004). Svi ovi primjeri ukazuju na važnost formiranja svjesnih očekivanja kod smanjenja doživljaja boli, a koja se prvenstveno formiraju zahvaljujući informiranim uputama liječničkog osoblja ili voditelja istraživanja te otvorenom primjenom tretmana.

Navedena istraživanja koja su uspoređivala otvorenu naspram prikrivene primjene lijekova, pokazala su da je otvorena primjena terapije učinkovitija, odnosno potrebna je manja doza lijeka za isti učinak nego kada se lijek primjenjuje bez znanja pacijenta. Nadalje, lijek počinje ranije djelovati, tj. lijek ili terapija djeluju brže. Sve navedeno ukazuje na to da faktor očekivanja djeluje i kod primjene aktivnih lijekova, tj. da je riječ o faktoru koji se javlja i u realnim i u placebo tretmanima (prema Šaravanja i Ivanec, 2020). Dodatnu potvrdu tome daju istraživanja čiji rezultati pokazuju da se uz induciranje očekivanja javlja veći učinak realnog tretmana, koji se očituje ne samo na smanjenim procjenama izraženosti simptoma već i na istovremenoj neurološkoj aktivaciji (Bingel i sur., 2006; Bingel i sur., 2011). Budući da istraživanja pokazuju da postoje statistički značajne razlike u učinkovitosti lijekova s obzirom na način primjene, to upućuje na važnost psihosocijalne komponente terapije i na važnost znanja pacijenta da prima terapiju od koje očekuje poboljšanje (Benedetti, 2009).

U posljednje vrijeme znanstvenici se intenzivno bave ispitivanjem pojave placebo učinka prilikom *otvorene primjena placebo* (Kaptchuk i sur., 2010; Kisaalita i sur., 2014; Colloca i Howick, 2018). Pri tome se sudionicima primjenjuje placebo te im se jasno kaže da je to placebo tvar uz popratno objašnjene dobrobiti placebo učinka (Kaptchuk i Miller, 2018). Park i Covi (1965) prvi su otvoreno primijenili placebo kod svojih 15 neurotskih pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja izraženosti simptoma nakon placebo tretmana, iako su znali da primaju placebo, a petero sudionika je čak iskazalo želju da nastave s primanjem placebo. Jedan od glavnih nedostataka istraživanja je to što nisu imali usporednu netretiranu kontrolnu skupinu. Rezultati istraživanja su pokazali dobrobiti ovakve primjene placebo kod različitih stanja, uključujući sindrom iritabilnog crijeva (Kaptchuk i sur., 2010), kroničnu bol u leđima (Carvalho i sur., 2016), depresiju (Kelley i sur., 2012), ADHD (Sandler i Bodfish, 2008), eksperimentalno induciranu bol (Mundt i sur., 2016; Locher i sur., 2017) te psihološku dobrobit i kvalitetu spavanja (El Brihi i sur., 2019). Jedno je istraživanje pokazalo da na smanjenje doživljaja boli u gotovo jednakoj mjeri djeluje prikriveno primijenjena injekcija analgetika morfija kao i otvoreno primijenjen placebo (Amanzio i Benedetti, 1999). U navedenim istraživanjima sudionicima je dana uputa da je placebo učinak snažan

fenomen čije djelovanje ovisi o tome hoće li pacijent uzeti placebo onako kako mu je rečeno, bez obzira na to vjeruje li ili ne da će placebo djelovati. Navedeno se objašnjenje pokazalo učinkovitim, budući da je došlo do placebo reakcije. Ovi rezultati ukazuju na dvije važne smjernice: 1) da za pojavu placebo učinka nije nužno postojanje eksplicitnih očekivanja da je tretman zaista aktivan, već samo da postoji te 2) da i u odsustvu specifičnih očekivanja stvaranje za pacijenta pozitivnog i motivirajućeg konteksta (rituali i sugestije) predstavlja važan temelj za stvaranje općih očekivanja pozitivnog ishoda (prema Ivanec i sur., 2023). Međutim, najveći nedostatak ovih istraživanja je taj što su zabilježili placebo učinak primarno koristeći subjektivne mjere samoprocjene (Charlesworth, 2017; Hoenemeyer i sur., 2018; Schaefer i sur., 2018; Zhou i sur., 2018). Od dvadeset šest objavljenih istraživanja u kojima je primijenjena paradigma informiranja o placebo, samo su u osam istraživanja korištene objektivne mjere ponašanja ili biološki indikatori placebo učinka (prema Guevarra i sur., 2020). Pri tome je samo jedno istraživanje pokazalo placebo učinak na mjerama ponašanja (Saunders i sur., 2019), dok nisu zabilježeni direktni učinci na biološke indikatore (Locher i sur., 2017; Leibowitz i sur., 2019; Mathur i sur., 2018; Meeuwis i sur., 2017; Sandler i sur., 2010). Još jednom je važno naglasiti da se kod subjektivnih procjena ne može jasno odrediti jesu li pod utjecajem potrebe da se udovolji zahtjevima istraživanja ili liječničkog osoblja, ili su pak rezultat placebo učinka. Stoga je potrebno u istraživanjima uz subjektivne mjere ispitivati i objektivne promjene u ponašanju te biološke indikatore placebo učinka.

1.3.2. Uloga učenja u placebo analgeziji

Očekivanja koja su u osnovi placebo učinka, prvenstveno su temeljena na kognitivnim procesima učenja. Pri tome u nastanak placebo učinka mogu biti uključeni različiti načini učenja. Ponajprije je za induciranje placebo učinka važna uloga uvjetovanja ili kondicioniranja. U medicinskoj praksi proces kondicioniranja izgleda tako da se aktivni lijek (bezuovjetni podražaj) uparuje s nekim neutralnim podražajem (placebo tvar) koji imitira lijek, poput tablete na bazi šećera nalik stvarnom lijeku ili primjerice objektima, okruženjem, osobama ili postupcima. Na taj se način implicitno (ali i eksplicitno) povezuje prisutnosti tretmana i ishoda u ponašanju ili doživljavanju. U tom procesu povezivanja neutralni podražaj (placebo tvar) postaje uvjetovani podražaj i poprima karakteristike bezuvjetnog podražaja – lijeka ili postupka te može izazvati

jednaku reakciju kao primijenjeni lijek ili postupak. Tada se govori o placebo reakciji koja se javila kao rezultat procesa uvjetovanja i pojave uvjetovanog odgovora (prema Ivanec, 2015). Tipična paradigma korištena u eksperimentalnim istraživanjima analgetskog placebo učinka primjenom kondicioniranja ili uvjetovanja sastoji se u tome da se u prvom koraku sudionicima izaziva bol te im se daje stvarni analgetik. Primjena analgetika, primjerice putem infuzije, smanjuje doživljaj boli, odnosno prag boli ili tolerancija boli postaju veći zbog djelovanja lijeka. U narednom koraku, najčešće već sljedeći dan – uz jednako prethodno podraživanje sudionicima se daje placebo tvar (pr. fiziološka otopina primijenjena putem infuzije). Ako se primjenom fiziološke otopine, za koju su sudionici uvjereni da je stvarni lijek kojeg su dobili i u ranijoj seansi, doživljaj boli smanji, može se reći da je došlo do placebo učinka (prema Ivanec, 2015). Amanzio i Benedetti (1999) su u svom istraživanju tolerancije boli zaustavljanjem krvotoka u ruci, placebo tvar uparivali s morfijem. Nakon takvog su uparivanja u narednoj seansi sudionici uz zadavanje boli dobili placebo (fiziološku otopinu) te se pokazao placebo učinak. Pri tome se pokazao veći placebo učinak kod sudionika koji su dobili uputu da je placebo tvar morfij nego kod sudionika kojima je dana uputa da je placebo antibiotik korišten u svrhu sterilnosti postupka. Ako se kod pacijenta iskustvom pokazalo da se uvijek po uzimanju određene tablete ili injekcije bol smanjuje ili u potpunosti nestaje, tada se stvara čvrsta veza između prestanka ili smanjenja boli i podražaja koji su s time povezani. Tako vremenom, uzimanje nedjelotvornih placebo tvari, procesom uvjetovanja dovodi do prestanka boli (Benedetti, 2008).

Najprije su potvrde o važnosti takvog uparivanja u placebo učinku pronađene u istraživanjima na životinjama (Adler i Cohen, 1993), a potom su potvrđena i kod ljudi (Goebel i sur., 2002). Kondicioniranje štakora imunosupresivnim lijekom dovelo je do imunološke supresije koja je bila posredovana aktivacijom simpatičkog živčanog sustava, u situaciji kada stvarni lijek nije niti primijenjen (Exton i sur., 2002). Po istom je principu uparivanje imunosupresivnog lijeka s placebo napitkom s okusom, kod ljudi dovelo do specifične fiziološke reakcije - smanjenja količine limfocita, otpuštanja citokina i ekspresije glasničke RNA (mRNA) prilikom primjene samo placeba u jednoj od narednih seansi u istraživačkom postupku (Goebel i sur., 2002). Benedetti i suradnici (1999) su svojim sudionicima davali jaki opijat koji je u procesu kondicioniranja bio uparivan s placebo. Sudionici su osim smanjenja boli uslijed primjene placeba, doživjeli i nerijetku nuspojavu opijata – respiratornu depresiju. Time se pokazalo da placebo može dovesti i do sličnih ili jednakih nuspojava koje ima primjena aktivnog tretmana.

Prvi put su 1957. godine Gliedman i sur. (1957) i Kurland (1957) predložili klasično kondicioniranje kao mehanizam pojave placebo učinka. Imajući na umu da je samo dvije godine ranije Beecher (1955) provodio svoja istraživanja koja se smatraju počecima znanstvenog istraživanja placebo učinka, može se zaključiti da se od samih početaka istraživanja placebo učinka ispituje uključenost mehanizama klasičnog uvjetovanja u njegovoj pojavi. Međutim, prvi je Ian Wickramasekera (1980; 1985) predložio sveobuhvatan i koherentan teorijski model o uključenosti kondicioniranja u pojavi placebo učinka. Prema njegovom modelu, nakon ponavljanog uparivanja placebo (neutralni podražaj) s aktivnim tvarima, lijekovima ili drugim bezuvjetnim podražajima kao što su okruženje, postupci ili procedure, dolazi do a) sve kraćeg vremena početka djelovanja placebo, b) minimalne uključenosti svjesnosti, c) veoma brze i automatske reakcije, d) uključenosti verbalne ili dominantne hemisfere, e) povećanja ili smanjenja reakcije u ovisnosti o istim varijablama koje određuju sugestibilnost ili hipnozu (Wickramasekera, 1980).

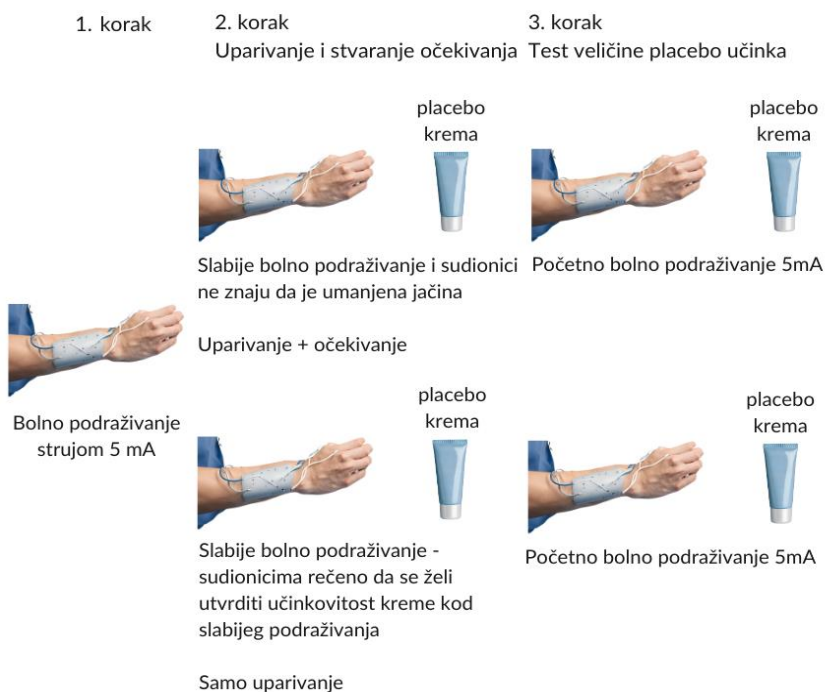
Voudouris i sur. (1985, 1989, 1990) su proveli nekoliko istraživanja placebo učinka koja su u osnovi imala paradigmu klasičnog uvjetovanja. Njihova paradigma se ponešto razlikovala od ranije spomenute, odnosno nije uključivala primjenu stvarnog lijeka u istraživačkom postupku. Umjesto toga, sudionicima bi se uz primjenu placebo tvari prikriveno smanjila jačina podraživanja kako bi sudionici uparili primjenu placebo tvari s učinkom na smanjenje doživljaja boli. Njihova istraživanja su se sastojala od toga da su sudionici dvije skupine procjenjivali jačinu doživljene boli prilikom seta električnih podražaja. Potom im je na mjesto bolnog podraživanja primijenjena neaktivna krema (placebo tvar). Jednoj skupini dana je uputa da je krema „siguran, brzo-djelujući i učinkovit analgetik“ kako bi im se inducirala očekivanja o učinkovitosti kreme na smanjenje boli. Drugoj skupini dana je uputa da je krema neutralna, tj. da nema utjecaj na doživljaj boli. U narednoj je fazi prvoj skupini sudionika, bez njihova znanja, primijenjen set podražaja slabije jačine u odnosu na početni set, kako bi sudionici povezali primjenu kreme s doživljajem smanjenja jačine podražaja (točnije, kako bi došlo do uvjetovanja) i stvorili uvjerenje da primijenjena krema ima analgetsko djelovanje. Drugoj skupini su zadani podražaji koji su jačinom bili jednaki početnima, čime je njima „potvrđeno“ da je korištena krema neutralna. Kada je kod svih sudionika u sljedećem, posljednjem mjerenju ponovno nanosena krema i zadan početni set podražaja, sudionici u prvoj skupini su te podražaje procjenjivali manje bolnima nego sudionici u drugoj skupini. Jednom kad je smanjenje boli (uslijed prikrivenog smanjenja jačine podražaja) upareno s primjenom placebo kreme pojavljuje se uvjetovana reakcija, tj. dolazi do smanjenja doživljaja boli

uz primjenu placebo kreme, što govori u prilog objašnjenju placebo učinka putem klasičnog uvjetovanja.

De Jong i sur. (1996) su nastavili istraživanja Voudourisa i suradnika te proširili njihov nacrt. Pri tome su imali dvije skupine sudionika, jednu (informirana skupina) koju su informirali o smanjenju jačine podražaja nakon primjene placebo kreme i drugu kojoj nisu dali navedene informacije (neinformirana skupina). Smatrali su da, ako je za pojavu placebo učinka dovoljno samo uvjetovanje, informiranje o smanjenju jačine podražaja neće utjecati na subjektivne procjene jačine doživljene boli. Rezultati su pokazali da je kod informirane skupine dobiven manji analgetski (placebo) učinak, tj. razlika u procjenama doživljaja boli prije i poslije nanošenja kreme bila je manja nego kod sudionika koji nisu bili informirani o promjeni jačine podražaja. Ovakvi rezultati ukazuju da uvjetovanje nije jedini čimbenik koji doprinosi pojavi placebo učinka, već da je kod sudionika bilo nužno formirati očekivanja o učinkovitosti primijenjene kreme. Sudionici informirane skupine su znali da smanjenje doživljaja boli mogu pripisati smanjenju jačine podraživanja, a ne primjeni kreme te posljedično vjerojatno nisu imali pozitivna očekivanja o djelotvornosti kreme. Nasuprot tome, sudionici neinformirane skupine su smanjenje doživljaja boli vjerojatno pripisali primjeni kreme i formirali očekivanja vezana uz njen analgetski učinak, a ta očekivanja su oblikovala procjene jačine električnih podražaja nakon sljedeće primjene kreme. Takva paradigma prikazana je na Slici 1.

Slika 1

Shematski prikaz testiranja uloge uparivanja i očekivanja u analgetskom placebo učinku. U prvom koraku sudionici se upoznaju s podražajnom situacijom. Potom se dijele u dvije skupine, pri čemu je glavna razlika između njih u načinu induciranja očekivanja. U završnom koraku placebo učinak se pokazuje većim u skupini koja nije bila informirana da je umanjena jačina podraživanja te je imala jača očekivanja o djelotvornosti aplicirane kreme. (prilagođeno prema Ivanec i sur., 2023).



Montgomery i Kirsch u svom su eksperimentu također primijenili paradigmu Voudourisa i sur. (1990), s razlikom da su izravno manipulirali i mjerili očekivanje o jačini boli (Montgomery i Kirsch, 1997), a što je postalo okosnicom učinkovitog evociranja placebo učinka u nizu kasnijih istraživanja. Pokazali su da su učinci klasičnog kondicioniranja na placebo analgeziju induciranu verbalnim sugestijama u potpunosti posredovani očekivanjima. Svi sudionici njihovog istraživanja su prošli fazu kondicioniranja primjene placebo kreme i smanjenja jačine podraživanja. Za jednu je skupinu sudionika to smanjenje jačine podraživanja bilo prikriveno (neinformirana skupina), dok su drugoj skupini sudionika istraživači otvoreno rekli da će im biti smanjene jačine podražaja prilikom primjene kreme (informirana skupina). Iako su obje skupine prošle kondicioniranje primjenom placebo kreme, samo se u skupini kod koje je provedeno prikriveno smanjenje jačine podražaja pokazao placebo učinak. Navedeno istraživanje dobar je primjer da se kod raznovrsnih ulaznih informacija može dogoditi blokiranje učenja iz drugih izvora, ako se jedan izvor doživljava prediktivnijim za određeni ishod, što je u ovom slučaju bila informiranost o primjeni placeba.

Price i sur. (1999) su u svom istraživanju imali tri razine u procesu uvjetovanja. Prilikom korištenja kreme koja je prezentirana kao najefikasnija, podraživanje je (prikriveno) bilo najslabije, nešto jače je bilo prilikom korištenja deklarirano 'slabije' kreme, a najjače prilikom

stavljanja vode na ruku sudionika. Očekivano se u sve tri skupine pokazao placebo učinak i to najveći za 'najučinkovitiju' kremu, a najmanji u situaciji primjene vode. Iz navedenih se istraživanja može zaključiti da je placebo učinak veći uz naglašavanje očekivanja od tretmana prilikom uparivanja podražaja (Montgomery i Kirsch, 1997; Price, 1999). Benedetti i sur. (2003) te Klinger i sur. (2007) pokazali su da su očekivanje inducirano samo davanjem specifične upute te procesom uvjetovanja, faktori koji samostalno pridonose placebo učinku te „da je za duži i jači učinak poželjno da sudjeluju oba čimbenika“ (str. 31). Colloca i sur. (2010) svojim su istraživanjem u kojem su koristili paradigmu prikrivenog smanjenja jačine podraživanja, pokazali da je samo jedno uvjetovanje bilo dovoljno da bi se postigao placebo učinak, no takav je učinak tijekom vremena, kroz četiri uzastopna mjerenja - oslabio. U situaciji primjene četiri preduvjetovanja, placebo učinak se pokazao u sve četiri točke mjerenja. Iz toga se da zaključiti da što je više uparivanja, ponavljanja i učenja o učinkovitosti nekog tretmana, postoji veća vjerojatnost da placebo učinak bude izraženiji i dulje traje (Rescorla i Wagner, 1972).

U nekoliko se objavljenih istraživanja nezavisno ispitivao utjecaj manipulacije očekivanjima samo uputom te provedbom procesa uvjetovanja (kondicioniranja) na placebo analgeziju, gdje su sudionike rasporedili u skupinu kojoj su inducirana očekivanja specifičnom verbalnom uputom, skupinu gdje je provedeno uvjetovanje bez izazivanja očekivanja specifičnom uputom i skupinu kojoj su inducirana očekivanja i uputom i procesom uvjetovanja (Voudouris i sur., 1990; Amanzio i Benedetti, 1999; Reicherts i sur., 2016; Rhudy i sur., 2018). Pri tome su Voudouris i sur. (1990) te Amanzio i Benedetti (1999) pokazali da sve vrste manipulacije dovode do placebo analgezije, a koja je veća u slučaju primjene i uvjetovanja i davanja specifične upute, dok su Reicherts i sur. (2016) te Rhudy i sur. (2018) pronašli da samo kombinacija procesa uvjetovanja i izazivanja očekivanja verbalnom uputom dovodi do placebo analgezije. Neka od tih istraživanja pokazuju da su efekti kondicioniranja u korelaciji s očekivanjima (Price i sur., 1999; Schafer i sur., 2015; Reichers i sur., 2016; Corsi i Colloca, 2017), druga da se učinci kondicioniranja mogu predviđati na osnovi očekivanja (Colagiuri i Quinn, 2018), a neka od njih pokazuju da su očekivanja medijator prilikom klasičnog kondicioniranja (Montgomery i Kirsch, 1997; Kirsch i sur., 2014; Jepma i Wager, 2015; Colagiuri i Quinn, 2018). Rescorla (1988) navodi da klasično kondicioniranje nije tek mehanički proces u kojem jedan podražaj preuzima kontrolu nad odgovorom drugog podražaja, već je kondicioniranje učenje povezanosti među događajima. Dakle, pretpostavlja se uključenost kognitivnih elemenata prilikom klasičnog kondicioniranja.

Prema ovom stajalištu, kondicioniranje dovodi do stvaranja očekivanja, pri čemu su očekivanja medijator kondicioniranja (Kirsch i sur., 2004).

Drugi način induciranja očekivanja putem klasičnog uvjetovanja je s pomoću tvari čija djelotvornost se na neki način pokazuje sudioniku (Voudouris i sur., 1990; Montgomery i Kirsch, 1997), primjerice putem zvučnog ili vizualnog signala koji pojedincu daje informacije o tome kolika je jačina podražaja koji slijede (Price i sur., 1980; Brown i sur., 2013) ili različito dugog vremenskog intervala među podražajima koji otkriva jačinu nadolazećeg podražaja (Koyama i sur., 2005). U jednom eksperimentalnom istraživanju (Atlas i sur., 2010) istraživači su uparivali jake i slabe zvukove s jačim i slabijim bolnim podraživanjem, gdje su kod ispitanika manipulirali *očekivanjima podražaja*. Sudionici su razvili očekivanja da nakon slabijeg zvučnog podražaja slijedi slabija bol, a nakon jačeg - jača bol. Prolazili su kroz četiri situacije, kada se nakon slabog zvuka javio slabi bolni podražaj, nakon jakog zvuka jaki bolni podražaj te situacijama u kojima su slabiji i jači zvučni podražaj bili upareni s jednako umjereno jakim bolnim podražajem – jedino što se razlikovalo bila su njihova očekivanja. Pokazalo se da su njihova očekivanja bila stabilna tijekom vremena te da sudionici istraživanja značajno bolnijima procjenjuju umjerene bolne podražaje praćene jakim zvukom nego umjerene bolne podražaje praćene slabijim zvučnim podražajima (Atlas i sur., 2010). To ukazuje na važnost kondicioniranja i njegov utjecaj na smanjenje doživljaja boli. U drugom istraživanju (Jepma i Wager, 2015) istraživači su uparivali podražaje (različite oblike) s vizualnim reprezentacijama jačine podražaja putem slika termometara, umjesto sa stvarnim promjenama u razinama boli što je uobičajena procedura. Kod ove paradigme simboličkog uvjetovanja, sudionici su učili povezivati vizualne znakove s jačinama boli bez da su osjetili ikakvu stvarnu bol. U drugoj fazi istraživanja, sudionici su izvještavali o većim doživljajima boli pri ekvivalentnim jačinama podražaja za one oblike koji su ranije uparivani s prikazima više temperature na termometru.

Laverdure-Dupont i sur. (2018) proveli su prvo eksperimentalno istraživanje gdje se direktno ispitivala placebo analgezija tijekom spavanja. Rezultati su pokazali da je placebo manipulacija prije spavanja utjecala na osjetljivost na nociceptivne podražaje tijekom noći. Opažanje da placebo analgezija utječe na smanjenje boli i anksioznosti tijekom spavanja te manje poteškoća pri spavanju ukazuje na to da učinci uvjetovanja i sugestije dane prije spavanja u određenoj mjeri aktivno djeluju i tijekom spavanja.

Istraživanja su pokazala da do placebo i nocebo učinka može doći i nakon samo djelomičnog uparivanja podražaja (Au Yeung i sur., 2014; Colagiuri i sur., 2015). Riječ je o situacijama uparivanja gdje su samo neki od bezuvjetnih podražaja upareni s placebo, primjerice u istraživanju Au Yeung i sur. (2014) 62.5 % podražaja bilo je upareno s placebo. Ovi nalazi daju veliki doprinos ekološkoj valjanosti, budući da je u realnim uvjetima izvan laboratorija vjerojatnije da će postojati varijabilitet u efikasnosti primljenog tretmana (Colagiuri i sur., 2015).

Iako je u pravilu u proces uvjetovanja uključeno stvaranje očekivanja, smatra se da je u nekim slučajevima uvjetovanje vođeno nesvjesnim učenjem te efekti uvjetovanja nisu posredovani kognicijama. Nekoliko je dokaza koji idu tome u prilog. Ponajprije, verbalne upute sudionicima da je tretman koji se primjenjuje zapravo placebo (takozvana *otvorena primjena placebo*), ne uspijevaju spriječiti nastanak placebo učinka (Schafer i sur., 2015). Nadalje, u istraživanju Benedetta i suradnika (2003) na zdravim sudionicima i bolesnicima s Parkinsonovom bolesti, pokazalo se da očekivanja inducirana verbalnom uputom nisu utjecala na promjene u nesvjesnim automatskim procesima kao što su hormonalni odgovori. S druge strane, proces uvjetovanja je doveo do placebo učinka, odnosno promjena u lučenju hormona rasta i kortizola. Naposljetku, neka su istraživanja koristila kondicioniranje subliminalnim podražajima koji su doveli do placebo analgezije i nocebo hiperanalgezije (Jensen i sur., 2012; Jensen i sur., 2015). Jensen i sur. (2012) svojim su istraživanjem pokazali da čak i uparivanje na nesvjesnoj razini može dovesti do analgetskog placebo učinka. Pri tome su ponajprije svojim sudionicima prezentirali uočljive znakove, a potom je znak uparivan sa slabijim bolnim podražajem dovodio do manje procjene doživljaja boli, a onaj koji je bio uparivan s jačim bolnim podraživanjem doveo bi do veće procjene doživljaja boli. Isti se učinak pokazao i u situaciji kada su znakovi bili subliminalni, odnosno prezentirani u jako kratkoj vremenskoj ekspoziciji koja je bila toliko kratka da ju sudionici nisu imali priliku svjesno percipirati. Navedeno su samo od nekih primjera u kojima se pokazalo da u proces kondicioniranja nije uključena kognitivna komponenta stvaranja očekivanja. Dakle, proces uvjetovanja može uključivati stvaranje očekivanja, a može biti i u potpunosti samostalan proces (Babel, 2019).

Konačno, nisu manipulacija verbalnim uputama i provođenje klasičnog kondicioniranja jedini načini induciranja specifičnih očekivanja kod sudionika istraživanja ili pacijenata, već postoje i drugi načini kako se može ostvariti placebo učinak. Iako rijetka, postoje istraživanja u kojima su se autori bavili ispitivanjem placebo analgezije kod operantnog uvjetovanja. Adamczyk

i sur. (2019) u svome su istraživanju sudionike izlagali podražajnim materijalima u boji, koji su bili praćeni bolnim podražajima. Pri tome su sudionike eksperimentalne skupine nagrađivali u dvije situacije - kada su davali niže procjene boli nakon jedne boje podražaja (placebo) i kada su davali više procjene boli nakon druge boje podražaja (bez placebo). U obratnoj situaciji sudionike su kažnjavali. Nagrade i kazne su primali u obliku povratnih informacija na ekranu računala. Sudionici kontrolne skupine nisu dobivali nikakve nagrade niti kazne. Kada je proces nagrađivanja i kažnjavanja završen, samo su sudionici iz eksperimentalne skupine izvještavali o nižim razinama boli nakon primjene placebo u odnosu na situaciju bez primjene placebo, što znači da se placebo analgezija pokazala u ovoj skupini. To upućuje da placebo analgezija može biti inducirana i operantnim uvjetovanjem, a tek naredna istraživanja trebaju pokazati je li se zaista pojavio placebo učinak ili su pak sudionici samo davali odgovore koji su u skladu s primljenim nagradama.

Colloca i Benedetti (2009) su prvi svojim istraživanjem dokazali da i samo promatranje procjena doživljene boli kod drugih osoba – socijalno učenje, može biti medijator placebo očekivanja. Prema Bandurinoj teoriji socijalnog učenja, učenje opažanjem može utjecati na stvaranje i modifikaciju očekivanja (Bandura, 1977), a poznato je da su očekivanja centralni faktor u formiranju placebo učinka. Sudionici njihovog istraživanja su najprije opažali suradnika eksperimentatora koji je svojim ponašanjem ukazivao na postojanje analgetskog učinka nakon uzimanja placebo tvari. Potom su i sami doživjeli placebo učinak nakon placebo tretmana. Autori su pronašli da je veličina placebo učinka koji je induciran socijalnim učenjem slična veličini placebo učinka dobivenom kombinacijom verbalnih uputa i procesa klasičnog kondicioniranja, a značajno veći nego kada je placebo učinak induciran samo verbalnim uputama (Colloca i Benedetti, 2009). Općenito se može zaključiti da promatranje pojave dobrog ishoda kod drugih osoba ima važnu ulogu u formiranju placebo učinka (Schenk i sur., 2017; Hunter i sur., 2014). U istraživanju Huntera i suradnika (2014) pokazalo se da promatranje sudionika putem video snimke, koji izvještavaju o manjim razinama boli nakon primjene placebo, dovodi do placebo učinka kod opažača kada se i on nađe u jednakoj situaciji. Sve navedeno primjeri su kako se, osim klasičnim uvjetovanjem i davanjem uputa, mogu formirati specifična očekivanja sudionika koja će dalje dovesti do placebo učinka.

1.4. Individualne razlike u placebo reakcijama

Važno pitanje u razumijevanju analgetskog placebo učinka svakako je pitanje je li postoje osobe koje su same po sebi podložnije placebo učinku u odnosu na druge, odnosno postoje li individualne razlike u placebo reakcijama. Odgovor na ovo pitanje ima važne spoznajne ali i praktične implikacije, prvenstveno u tome da bi poznavajući individualne karakteristike koje čine osobu podložniju placebo reakciji, zdravstveni djelatnici mogli prepoznati one pacijente koji bi imali najviše koristi od primjene placeba u tretmanu. U farmakološkim istraživanjima korist od poznavanja individualnih razlika u placebo reakcijama bila bi velika jer bi to moglo smanjiti varijancu prilikom testiranja novih lijekova. Dosadašnje spoznaje, kako je već i ranije spomenuto, pokazuju da kod placebo reakcija postoje velike interindividualne i intraindividualne razlike, odnosno da placebo učinak nije univerzalan fenomen. Procjenjuje se da u nekom istraživanju u prosjeku 30-40 % pacijenata ili sudionika pokazuje placebo reakciju (Noon, 1999). Price i sur. (1999) na temelju dotadašnjih spoznaja zaključuju da je postotak sudionika nekog istraživanja koji mogu reagirati na placebo zapravo u rasponu između 0 i 100 %. Na osnovi toga može se zaključiti da placebo učinak određuje veliki broj različitih čimbenika, počevši od stabilnih individualnih osobina pojedinca pa sve do čimbenika utjecaja socijalne i fizičke okoline kao i ranijih iskustava koje pojedinac ima. Koban i sur. (2013) naglašavaju da se ljudi ne mogu podijeliti na one koji uvijek reagiraju i one koji nikada ne reagiraju na placebo. Vjerojatnije je da se može govoriti o većoj ili manjoj kontinuiranoj razlici u veličini placebo učinka među pojedincima.

Placebo reakcija ne ovisi o dobi, socijalnim i tjelesnim karakteristikama sudionika, no moguće da je uvjetovana spolom ispitanika (prema Abhishek i Doherty, 2013). Primjerice, muškarci u usporedbi sa ženama, pokazuju veće smanjenje procjene doživljene boli prilikom primjene placeba u istraživanju gdje se bol inducirala toplinom (Aslaksen i sur., 2011). Pregledni rad spolnih razlika u placebo i nocebo učinku na ukupno 18 istraživanja (Vambheim i Flaten, 2017) pokazuje da muškarci jače reagiraju na placebo tretman, a žene na nocebo tretman te da muškarci imaju izraženiju placebo reakciju izazvanu verbalnim uputama, a žene nocebo reakciju izazvanu procesom uvjetovanja. U novije se vrijeme pokušavaju pronaći veza između relativno stabilnih karakteristika pojedinca i veličine odnosno jačine placebo učinka. Ima rezultata koji pokazuju da bi to mogli biti optimizam (Geers i sur., 2005; 2007), želja za oporavkom, procjena

samoeфикаsnosti, otpornost na stresne događaje (Pecina i sur., 2012) i razina sugestibilnosti (De Pascalis i sur., 2002; Huber i sur., 2013). Međutim, rezultati istraživanja i meta analiza još uvijek nisu jednoznačni te se ne može sa sigurnošću tvrditi da određene karakteristike ličnosti mogu pouzdano predviđati veličinu ili samu pojavu placebo učinka.

Watson i sur. (2012) u svom su preglednom radu iznijeli nalaze da su karakteristike ličnosti poput optimizma, pesimizma, neuroticizma te anksioznost kao stanje povezane s placebo reakcijama. Optimizam može utjecati na opseg ustrajnosti u placebo tretmanu. U eksperimentalnom istraživanju placebo analgezije inertnom kremom testiranom u dvije odvojene situacije, optimisti su imali veću i izraženiju placebo analgeziju (Morton i sur., 2009). S druge strane, pesimisti su više pod utjecajem negativnih očekivanja. Primjerice, u jednom su istraživanju pesimističniji zdravi pojedinci izjavili da se osjećaju lošije nakon što su im izazvana negativna očekivanja o primjeni placeba (Geers i sur., 2005). To ukazuje na moguću povezanost pesimizma i nocebo efekta. U svom su drugom istraživanju Geers i sur. (2007) pokazali da je optimizam pozitivno povezan s placebo učinkom, a ta je korelacija opažena samo kada su inducirana pozitivna očekivanja o djelovanju placeba, no ne i u situacijama induciranja očekivanja negativnog djelovanja te mogućeg negativnog ili neutralnog djelovanja primijenjene tvari. Kasnije su Geers i sur. (2010) pokazali da je dispozicijski optimizam povezan s nižim procjenama doživljaja boli prilikom primjene placeba, dok u kontrolnoj situaciji nije bilo statistički značajne povezanosti. Novije meta-analize pokazuju drugačije rezultate. Sistematski pregled literature i meta analiza temeljena na 19 istraživanja s ukupno 712 sudionika, pokazala je da ne postoji značajna povezanost između 10 različitih karakteristika ličnosti i jačine placebo učinka (Kang i sur., 2021).

Istraživanja pokazuju da emocionalne promjene mogu modificirati efekte placeba, prvenstveno prisutnost tjeskobe ili anksioznosti. Međutim, unatoč brojnim istraživanjima veza između anksioznosti i placebo analgezije nije u potpunosti jasna. Pokazalo se da osobe koje imaju izraženu anksioznost kao stanje (situacijska anksioznost) pokazuju veću placebo reakciju, ali ne i osobe s izraženom anksioznošću kao crtom ličnosti (Watson i sur., 2012). Mogući razlog tome je to što je situacijska anksioznost osjetljivija na kontekst, dok je anksioznost kao crta ličnosti manje osjetljiva na okolinu. Tome u prilog ide i podatak da pacijenti s izrazito neurotskim crtama ličnosti slabije reagiraju na primjenu placeba (Harrington, 2000). Kirsch (2000) je također dobio rezultate koji ukazuju da placebo jače djeluje na izrazito tjeskobne bolesnike.

Kelley i sur. (2009) su u istraživanju na pacijentima sa sindromom iritabilnog crijeva pokazali da varijabla ekstraverzije statistički značajno predviđa placebo učinak kod doživljaja boli, međutim ne samostalno, nego samo u situaciji u kojoj je odnos između pacijenta i medicinskog osoblja bio topao. Peciña i sur. (2012) svojim su istraživanjem pokazali da su otpornost na stresne događaje (engl. *ego resiliency*) te altruizam i iskrenost (facete ugodnosti iz petofaktorskog modela ličnosti) umjereno pozitivno povezane s veličinom placebo učinka, dok se za ljutitu hostilnost (facetu neuroticizma) pokazala negativna povezanost s veličinom placebo učinka. Na osnovi ovih prediktora objašnjeno je do 25 % varijance placebo odgovora. Dodatni doprinos ovog istraživanja je u tome što se kod osoba koje postižu više rezultate na ovim dimenzijama ličnosti pokazala veća aktivacija μ (mi) - opijatnog sustava i to u područjima dorzalnog anteriornog cingularnog korteksa, orbitofrontalnog korteksa, inzule te području periakveduktalne sive tvari. Ova se aktivacija može povezati s otpuštanjem endogenih opijata za koje se smatra da su u osnovi pojave placebo učinka, a o čemu će u nastavku rada više biti riječ.

De Pascalis i sur. (2002) pokazali su da je placebo učinak najveći kod sudionika koji su postizali visoke rezultate na varijabli sugestibilnosti, a koji su dobili uputu da je placebo kojeg su dobili iznimno učinkovit. Huber i sur. (2013) u svom su istraživanju pokazali da se placebo učinak pokazao kod 43 % sudionika, no nije bilo značajne povezanosti između veličine placebo učinka i rezultata na skali sugestibilnosti. Međutim, kada je provedena analiza uključenosti moždanih struktura u modulaciju boli, pokazalo se da je veličina placebo učinka povezana s moždanom aktivnošću prilikom očekivanja bolnih podražaja, no samo kod sudionika koji su imali visoke rezultate na varijabli hipnotičke sugestibilnosti. Iako su rezultati istraživanja neujednačeni, može se pretpostaviti da je visoka sugestibilnost dobar prediktor pojave placebo učinka.

Schweinhart i sur. (2009) svojim su istraživanjem pokazali da osobine ličnosti povezane s dopaminskim sustavom (pr. traženje uzbuđenja, traženje zadovoljstva i izbjegavanje štete), objašnjavaju i do 30 % varijance veličine placebo učinka. Također, autori ističu značajnu povezanost između gustoće bijele tvari i veličine placebo učinka u ventralnom striatumu, posteriornj inzuli, anteriornom cingularnom korteksu i dorzolateralnom prefrontalnom korteksu. Stein i sur. (2012) su također dobili visoku pozitivnu povezanost (oko $r = .70$) između veličine placebo učinka i mjera integriteta bijele tvari u anteriornom cingularnom i prefrontalnom korteksu, a koja su područja uključena između ostalog u planiranje budućih ponašanja i inhibiciju.

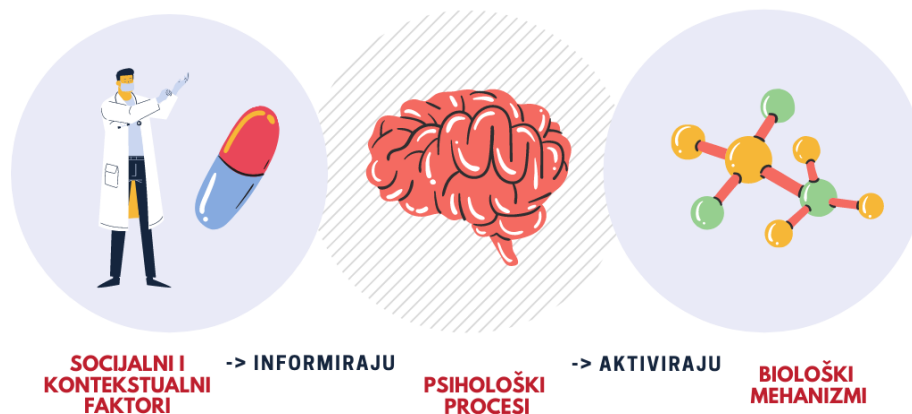
Bilo je i pokušaja da se pronađu genetske osnove placebo učinka gdje se pokazalo da je gen za katekol-O-metiltransferazu (COMT) uključen u metabolizam dopamina i drugih katekolamina, također potencijalni gen za placebo reakciju (Hall i sur., 2012). Hall i sur. (2018) pokušali su pronaći genetske osnove placebo učinka, te su pokazali da je nekoliko različitih gena uključeno u puteve neurotransmitera kod placebo reakcija, a koje su nazvali „*placebom*“ (Wang i sur., 2017). Ipak, ne može se sasvim pouzdano zaključiti da je podložnost placebo učinku većim dijelom određena genetski. Najveći nedostatak takvih genetskih istraživanja je taj da nisu imala kontrolnu skupinu spontanog oporavka (skupinu bez primjene bilo kakvog tretmana) (Cai i He, 2019). Placebom je vjerojatno rezultat genetskog preklapanja više različitih učinaka kao što su placebo učinak, učinak patologije bolesti i učinak realnog tretmana, odnosno geni koji su uključeni u placebo učinak vjerojatno djeluju i na metabolizam lijekova i patogena bolesti općenito (prema Šaravanja i Ivanec, 2020).

1.5. Neurofiziološke osnove placebo učinka

Prikazani korpus kliničkih podataka te kliničkih i eksperimentalnih istraživanja koja su koristila različitu metodologiju pokazuje da je placebo učinak stvaran, a ne metodološki artefakt, simbolički učinak tretmana, rezultat regresije prema prosjeku ili spontanog oporavka. Zion i Crum (2018) naglašavaju da je placebo učinak realan i ponekad iznimno jak učinak kojeg nikako ne bi trebalo smatrati misterijem, osim u znanstvenom smislu gdje ga se treba i može istraživati i spoznavati. Tako su predložili model prema kojem je placebo učinak: a) dio cjelokupnog učinka u medicini (djelovanja lijeka ili tretmana i djelovanja placebo), b) učinak koji se može smatrati realnim budući da ima svoju neurobiološku osnovu, a koja može biti pod utjecajem specifičnih psiholoških procesa te kognitivnih, socijalnih i okolinskih faktora (Slika 2) i c) varijabla koja se u zdravstvenom kontekstu može koristiti na individualiziranoj razini kako bi se maksimizirali pozitivni učinci medicinske prakse, no bez uporabe placebo tretmana, već samo isticanjem pozitivnih ishoda primijenjene terapije (prema Šaravanja i Ivanec, 2020).

Slika 2

Placebo učinak rezultat je djelovanja različitih faktora. Socijalna okolina i kontekst u velikoj mjeri određuju psihološke procese (prvenstveno očekivanja), a koji posljedično aktiviraju biološke i fiziološke mehanizme koji su u osnovi placebo učinka. Te se biološke osnove pokušavaju točno utvrditi opažanjem i mjerenjem. (Šaravanja i Ivanec, 2020; prilagođeno prema Zion i Crum, 2018).



Kako bi se placebo učinak mogao smatrati realnim fenomenom, bilo je u prvom redu potrebno istražiti njegove biološke i neurofiziološke osnove. Napredak tehnologije, osobito razvoj tehnika slikovnog prikaza mozga, omogućio je stjecanje uvida u to koji su sve biološki mehanizmi uključeni u placebo učinak. Pri tome je različita metodologija korištena u istraživanjima uključenosti moždanih područja i istraživanjima neurofizioloških procesa na razini kralježničke moždine te na periferiji. U nastavku će biti dan sažeti prikaz dosadašnjih spoznaja o biološkim osnovama placebo učinka dobivenih primjenom različite metodologije.

1.5.1. Moždane strukture uključene u pojavu placebo učinka

Kako bi se bolje razumjelo što i gdje se u središnjem živčanom sustavu (SŽS) događa za vrijeme placebo učinka koriste se najčešće PET (pozitronska emisijska tomografija) i fMRI (funkcionalna magnetska rezonanca) tehnike snimanja aktivacije pojedinih moždanih područja. Jedno od prvih istraživanja uključenosti moždanih struktura u placebo učinak proveli su Petrovic i suradnici 2002. godine. U svom su istraživanju bilježili moždanu aktivnost kod sudionika u tri

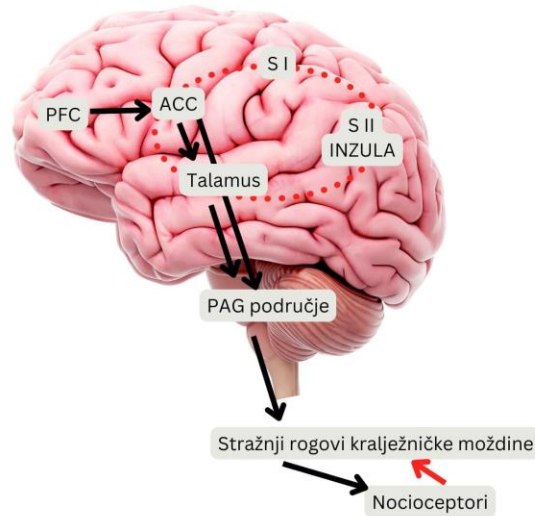
različite situacije: 1) kontrolnoj situaciji u kojoj je provedeno samo bolno podraživanje bez ikakvog tretmana, 2) situaciji bolnog podraživanja uz primjenu opijata te 3) situaciji bolnog podraživanja uz primjenu placebo tvari za koju je sudionicima rečeno da je opijat. Analgetski se placebo učinak pokazao u obje eksperimentalne situacije, prilikom primjene opijata kao i prilikom primjene placebo tvari (Petrovic i sur., 2002). Pri tome je zabilježena sukladnost aktivacije određenih mozgovnih struktura prilikom primjene stvarnog lijeka i placeba, dok se takva aktivacija nije pokazala u kontrolnoj situaciji. Riječ je o periaqueduktalnoj sivoj tvari (PAG područje, engl. *periaqueductal gray matter*) i rostralnom anteriornom cingularnom korteksu (rACC, lat. *rostral anterior cingulate cortex*, koji su inače uključeni u psihološke čimbenike modulacije boli (Petrovic i sur., 2002). Pretpostavka je da je aktivacija PAG područja odgovorna za lučenje endogenih opijata čija se uloga pokazala važnom u pojavi placebo analgezije. Pri tome su se u drugim istraživanjima medijatorima placebo reakcije pokazali ne samo endogeni opijati (β – endorfin; Levine i sur., 1978; Grevert i sur., 1983), već i kolekistokinin (Benedetti, 1996) i dopamin (de la Fuente-Fernandez i Stoessl, 2002). Još jedan nalaz do kojeg su u svom istraživanju došli Petrovic i sur. (2002) bio je da postoje individualne razlike u osjetljivosti na placebo učinak. Sudionike svog istraživanja podijelili su u dvije skupine – one kod kojih se pokazao veći placebo učinak i onih kod kojih je on bio slabiji. Kod osoba koje su imale jači placebo učinak zabilježena je veća aktivacija gore navedenih mozgovnih područja. Kao objašnjenje autori su naveli pretpostavku da osobe kod kojih se pokazuje veći placebo učinak imaju i učinkovitiji sustav endogenih opijata.

U literaturi se navodi da su u obradi impulsa iz receptora za bol, pored periaqueduktalne sive tvari i anteriornog cingularnog korteksa uključeni još i talamus, prefrontalni režanj, amigdala i inzula, a koje je Melzack (1999) nazvao „*neuromatrica boli* (engl. *pain matrix*)“. Istraživanja su pri tome pokazala vremensku i sadržajnu sukladnost aktivacije tih moždanih struktura i pojave placebo učinka (Kong i sur., 2006; Bingel i sur., 2006; Price i sur., 2007; Watson i sur., 2009; Krummenacher i sur., 2010; Lu i sur., 2010; Geuter i sur., 2013). Druga su istraživanja pokazala da u područjima neuromatrice boli postoji pozitivna povezanost mjere integriteta bijele tvari i veličine placebo učinka (Stein i sur., 2012; Kong i sur., 2013). Budući da su brojna istraživanja koja su pokazala takve nalaze, postoji nekoliko meta analiza o tome koje su sve strukture središnjeg živčanog sustava uključene u analgetski placebo učinak (Amanzio i sur., 2013; Atlas i Wager, 2014). Pokazalo se da placebo učinak može očitovati u promjenama aktivacije u različitim kortikalnim (anteriorni cingularni korteks (dACC), inzula, striatum, srednji mozak oko PAG

područja, prefrontalni korteks) i subkortikalnim strukturama (talamusu, amigdale). Petrie i Rief (2019) u svome su istraživanju zabilježili promjene i u primarnim somatosenzornim područjima koji su centri za percepciju boli. Treba posebno istaknuti rezultate istraživanja koji pokazuju uključenost prefrontalnog režnja u neuralne procese koji se mogu povezati s pojavom placebo učinka (Wager i sur., 2004; Hrobjartsson i Gotzsche, 2004; Zubieta i sur., 2005; Watson i sur., 2009; Krummenacher i sur., 2010; Lui i sur., 2010; Freeman i sur., 2019; Wager i Atlas, 2015). Aktivacija u prefrontalnom korteksu može se povezati s višim kognitivnim procesima kao što je prospektivno ponašanje, odnosno gledanje u neposrednu budućnost i formiranje očekivanja, a koje ima centralnu ulogu u pojavi placebo učinka. O uključenosti prefrontalnog režnja u nastanku placebo učinka najbolje svjedoče istraživanja s pacijentima koji boluju od Alzheimerove bolesti. Tako se pokazalo da što je veće oštećenje u prefrontalnom režnju, to je manja učinkovitost placebo tretmana (Benedetti i sur., 2006; Sinke i sur., 2016). Vjerojatno je uslijed oštećenja i izmijenjene aktivacije u prefrontalnom režnju smanjen prijenos impulsa između prefrontalnog režnja i ostatka korteksa, pa se posljedično teže i sporije aktiviraju mehanizmi uključeni u stvaranje očekivanja a time i stvaranje placebo učinka. Wager i sur. (2011) objasnili su 12 % varijance placebo analgezije aktivnošću mozgovnih struktura i to prvenstveno prefrontalnog režnja. Petrovic i sur. (2010) zabilježili su kovarijaciju između anteriornog cingularnog korteksa i prefrontalnog korteksa kod pojave placebo učinka. Ta je sukladnost u variranju bila najveća kod sudionika kod kojih se pokazao najveći placebo učinak, dok značajne korelacije nije bilo u kontrolnoj situaciji. Dosadašnje spoznaje temeljene na prikupljenim istraživačkim podacima te teorijskim promišljanjima struktura i procesa analgetskog placebo učinka ogledaju se na shematskom prikazu na Slici 3.

Slika 3

Na slici je shematski prikazan pretpostavljeni model nastanka placebo učinka kod doživljaja boli. Očekivanja, kao kognitivni čimbenik posljedica su dobivenih uputa, ranijih iskustava ili su pak posljedica uvjetovanja, a reprezentirana su aktivacijom u prefrontalnom režnju. To je početak međuodnosa sa strukturama koje su u osnovi procesiranja živčanih impulsa iz nociceptora (S1, S2, talamus, inzula, anteriorni cingularni korteks, PAG područje). U osnovi je ideja da se uslijed interakcije svih tih područja događa proces otpuštanja kemijskih tvari koje sudjeluju u modulaciji nocicepcije. Istraživanja pokazuju da su to najčešće prirodni engogeni opijati, ali i kanabinoidne tvari. Već je uobičajeno da se ovaj proces naziva silazni sustav modulacije boli, koji u konačnici ima za posljedicu promjene u nociceptivnom slijedu. Te su promjene (modulacija) ili na razini kralježničke moždine ili u mozgu. (prilagođeno prema Colloca i sur., 2013).



1.5.2. Procesi na razini kraljezničke moždine kod placebo analgezije

Levine, Gordon i Fields (1978), proveli su jedno od prvih istraživanja kojim se pokazalo da placebo učinak ima svoje biološke osnove. Istraživanjem je obuhvaćeno 27 muškaraca i 24 žene dobi između kasne adolescencije i 30 godina koji su pristupili operaciji vađenja umnjaka. Istraživači su koristeći tvar nalokson (antagonist učinka egzogenih opijata poput morfija) poništili placebo učinak, čime su potaknuli istraživanja neurokemijske osnove analgetskog placebo učinka. Tako se razvila pretpostavka da se za vrijeme placebo tretmana na razini kraljezničke moždine luče endogeni opijati koji imaju važnu ulogu u analgetskom učinku. U konkretnom istraživanju prilikom operacije umnjaka kod dijela pacijenata primijenili su realne lijekove za smanjenje boli, a kod dijela pacijenata placebo tvar. Kod pacijenata kod kojih se ostvario placebo učinak, primjenom naloksona taj je analgetski učinak izostao. Tako se može zaključiti da je prilikom placebo analgezije vjerojatno došlo do aktivacije endogenih (koji se luče u organizmu) opijata, a koji imaju sličan učinak kao i egzogeni (koji se primjenjuju izvana) opijati poput morfija. To je bila važna karika u lancu promišljanja o placebo, gdje se pokazalo da se placebo učinak osim na subjektivnim mjerama, treba istraživati i na razini objektivnih pokazatelja kao što su mjere aktivacije struktura središnjeg živčanog sustava (prema Šaravanja i Ivanec, 2020).

U relativno se velikom broju istraživanja pokazalo da se placebo učinak može djelomice ili potpuno poništiti primjenom naloksona (Amanzio i Benedetti, 1999; Amanzio i sur., 2001;

Levine i sur., 1978; Zubieta i sur., 2005; Schoell i sur., 2010; Benedetti i sur., 2013). To ukazuje na zaključaj da očekivanja i učenje (uvjetovanje) mogu neposredno djelovati na promjene u neurokemijskom opijatnom sustavu uključenom u analgetski učinak. Ključnu uloga opijata u medijaciji placebo analgezije potvrđuje činjenica da su veze između cerebralnog korteksa i subkortikalnih anti-nociceptivnih područja poput periakveduktalne sive tvari i amigdale bogate opijatnim receptorima (Wager i sur., 2007; Eippert i sur., 2009). Jednako tako, koncentracija endogenih opijata je veća kod pacijenata s kroničnom boli koji reagiraju na placebo nego onih koji ne reagiraju (Lipman i sur., 1990). *In vivo* snimanje aktivacije na razini receptora pokazalo je aktivaciju μ (mi) opijatnih receptora prilikom placebo analgezije (Zubieta i sur., 2005). Zubieta i sur. (2006) su pokazali da je kod osoba koje su imale izraženiju placebo reakciju postojala i veća promjena u područjima povezanim s aktivacijom μ -opijatnih receptora i to prvenstveno u anteriornom cingularnom korteksu.

Temeljna je pretpostavka da centralnu ulogu kod placebo učinka ima silazni sustav modulacije doživljaja boli, tj. procesiranje odozgo-prema-dolje (engl. *top-down*), a koji se temelji na mreži neurona čiji se učinak ostvaruje putem specifičnih neurokemijskih procesa (Stein i sur., 2012; Price, 2013; Enck i sur., 2013). U taj su silazni sustav uključeni su dorzolateralni prefrontalni korteks i ACC, te specifične subkortikalne regije periakveduktalne sive tvari tzv. PAG područja. Taj je sustav povezan s kralježničkom moždinom, gdje se modulira ulaz informacija iz nociceptora. Odnosno, zbog stvaranja očekivanja o analgetskom učinku u prefrontalnom korteksu dolazi do aktivacije u ACC-u koji je povezan s moždanim deblom. U njemu se aktiviraju živčane strukture koje su povezane s aktivacijom sustava endogenih opijata koji svojim lučenjem djeluju na potpuni ili djelomični analgetski učinak. Takav se učinak osim u višim strukturama može ostvariti i na razini kralježničke moždine, gdje zbog lučenja endogenih opijata može doći do inhibicije impulsa iz nociceptora (prema Ivanec, 2015). Lučenje endogenih opijata inhibira lučenje tvari *P*, a koja je jedan od glavnih ekscitirajućih neurotransmitera prilikom prijenosa impulsa iz receptora za bol u više centre. Iz tog se razloga blokira prijenos impulsa na razini kralježničke moždine. Međutim još uvijek je riječ o pretpostavci koja nije jednoznačno potvrđena, no količina informacija je toliko velika da je takva pretpostavka u velikoj mjeri plauzibilna (prema Šaravanja i Ivanec, 2020).

Činjenica je da su procesi u ranije navedenim strukturama SŽS-a povezani s pojavom analgetskog placebo učinka. Dodatne uvide u pretpostavljene procese u osnovi silaznog

inhibicijskog sustava kontrole boli daju rezultati dvaju istraživanja (Eippert i sur., 2009; Matre i sur., 2006) u kojima je bilježena količina aktivacije na razini kralježničke moždine. Rezultati su pokazali povezanost pojave placebo učinka sa smanjenjem aktivacije u stražnjim rogovima kralježničke moždine, odnosno da se modulacija nociceptivnog ulaza potencijalno događa već na ovoj razini (prema Šaravanja i Ivanec, 2020).

Visoke razine endogenih opijata, otpuštanje dopamina i niske razine kolekistokinina se smatraju osnovnim farmakološkim medijatorima placebo analgezije (prema Abhishek i Doherty, 2013). Od svega pobrojanog, najjači dokazi postoje za ulogu endogenih opijata koji pretežito djeluju kroz svoje mi - receptore (Eippert i sur., 2009). No, nisu sva istraživanja pokazala da je placebo inducirana analgezija posredovana endogenim opijatima. Nekoliko je istraživanja pokazalo da kod analgetskog placebo učinka nije uključen opijatni sustav, već kanabinoidni, gdje su primjenjujući antagoniste koji su u interakciji s kanabinoidnim receptorima uspjeli poništiti placebo učinak (Benedetti i sur., 2011; Benedetti i sur., 2013). Istraživanje doživljaja boli kod vađenja zuba pokazalo je da se placebo analgezija može pojaviti usprkos prisutnosti antagonista opijata - naloksona (Graceley i sur., 1983). Isto tako, placebo analgezija izazvana ranijim uvjetovanjem ketorolaka, ne-steroidnog protu-upalnog lijeka (*NSAID* – engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*) s placebo nije medijirana otpuštanjem endogenih opijata i nije osjetljiva na primjenu naloksona (Amanzio i Benedetti, 1999), odnosno primjena placebo izazvala je jednake promjene koje bi izazvala i primjena ketorolaka, usprkos primjeni naloksona. Vase i sur. (2005) proveli su istraživanje na uzorku 26 žena sa sindromom iritabilnog crijeva. Pri tome su ispitanice bile podijeljene u dvije skupine – jednu koja je intravenozno primala fiziološku otopinu i drugu koja je primala nalokson. Sudionice iz obje grupe su primale lokalni anestetik lidokain, placebo tvar ili pak nije primijenjena nikakva intervencija (kontrolna situacija) tijekom tri seanse koje su bile raspoređene kroz tri dana. Rezultati su pokazali da su procjene boli bile značajno niže u situacijama primjene tretmana u usporedbi s kontrolnom situacijom. Međutim, isto se pokazalo i u skupini kod koje je primijenjena fiziološka otopina i skupini kod koje je primijenjen nalokson, što je dovelo do zaključka da u ovom slučaju placebo učinak nije bio posredovan aktivacijom endogenih opijata (Vase i sur., 2005).

Ako pacijenti ili sudionici imaju ranija iskustava s ne opijatnim analgeticima poput nesteroidnih protu-upalnih lijekova, placebo se analgezija u tom slučaju ostvaruje uglavnom putem kanabinoidnih puteva živčanog sustava (Benedetti, 2013). Jednako tako, ako su ispitanici ranije za

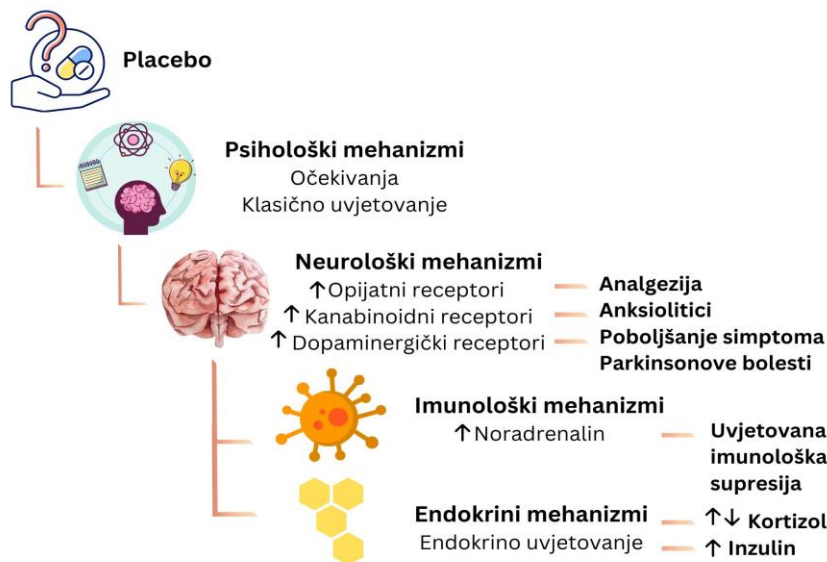
smanjenje boli uzimali opijate, placebo analgezija će se kod njih temeljiti u većoj mjeri na aktivaciji endogenih opijata (Benedetti i sur., 2006; Wager i sur., 2007). To upućuje da se i na neurofiziološkoj razini događa učenje kondicioniranjem, što posljedično utječe na pojavu placebo učinka (Petrie i Rief, 2019). Pokazalo se da važnu ulogu u nastanku placebo učinka, prvenstveno kod Parkinsonove bolesti, a potom i kod doživljaja boli, ima i dopaminski sustav nagrađivanja (Scott i sur., 2007; Scott i sur., 2008; Schweinhardt i sur., 2009). Međutim, kada je riječ o istraživanjima uloge dopaminskog sustava u placebo reakcijama, nalazi nisu jednoznačni. Neka su istraživanja pokazala da antagonisti i agonisti dopamina nisu imali utjecaj na placebo analgeziju kod zdravih sudionika, niti je dopaminski antagonist haloperidol pokazao obratnu placebo analgeziju kod pacijenata s neuropatskom boli (Skyt i sur., 2017; Wrobel i sur., 2014). To ukazuje na specifičnosti fizioloških procesa u osnovi placebo analgezije (prema Šaravanja i Ivanec, 2020). Svakako da će daljnji razvoj sofisticirane medicinske tehnologije dati dodatna objašnjenja i uvide u specifičnosti placebo učinka i njegove biološke jedinstvenosti.

Je li se kod placebo analgezije inhibicija događa prvenstveno na razini kraljezničke moždine ili u višim centrima, još nije sa sigurnošću utvrđeno. Naredna istraživanja tek trebaju ispitati i utvrditi sve mehanizme u osnovi analgetskog placebo učinka. Iako pojedina istraživanja pokazuju da se specifične neurokemijske promjene događaju već u ranim fazama nocicepcije (na razini kraljezničke moždine), vjerojatnije je da je placebo učinak puno kompleksniji te da se odnosi inhibicije i facilitacije neuralne aktivacije kod placebo učinka događaju kako na razini kraljezničke moždine, tako i u mozgu. Interakcija između prefrontalnog režnja i periakveduktalne sive tvari s rostro-ventralnim područjima kraljezničke moždine osnova je različitih vrsta analgezije, uključujući i placebo analgeziju, a navedena su područja dio afektivnih i motivacijskih stanja (Wager i Atlas, 2015). Pri tome ranije spomenuti neurokemijski sustavi uključeni u placebo analgeziju, pored boli imaju značajnu ulogu i u motivacijskom ponašanju (Benedetti, 2014). Smatra se da je doživljaj boli rezultat dvojnih procesa – odozdo-prema-gore i odozgo-prema-dolje. Pri tome je kod doživljaja boli osobito važna uloga psiholoških faktora (uloge očekivanja) u inhibicijskim procesima odozgo-prema-dolje (Petrie i Rief, 2019). Ortega i sur. (2022) saželi su i shematski prikazali dosadašnje načelne spoznaje o psiho-neuro-endokrino-imunološkim mehanizmima placebo učinka (slika 4). Uska veza između središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava dovodi prilikom placebo učinka do supresije imunološkog sustava. Pri tome su uključeni inzula, amigdala, simpatički živčani sustav i glavni eferentni putevi te noradrenalin

kao neurotransmitter odgovoran za imunološke odgovore. I na razini endokrinološkog sustava dolazi do svojevrstnih promjena koje je još uvijek potrebno detaljnije istražiti (prema Ortega i sur., 2022).

Slika 4

Psiho-neuro-endokrino-immunološki mehanizmi uključeni u placebo učinak (prilagođeno prema Ortega i sur., 2022).



1.6. Odnos subjektivnih i objektivnih mjera kod placebo učinka

Iako navedene spoznaje o neurofiziološkim osnovama ukazuju da je placebo učinak realan i stvaran fenomen postoje meta-analize koje dovode u pitanje snagu i univerzalnost tog fenomena. Naime, Hrobjartsson i Gotzsche (2001) svojom su meta-analizom pokazali da se placebo učinak pojavio samo u istraživanjima koja su koristila kontinuirane mjere naspram dihotomnih podataka (primjerice izliječeni vs. ne izliječeni) te samo u slučajevima kada su korištene subjektivne mjere. Iako je ova meta-analiza nešto starija, jasno upućuje na to da placebo moguće ne djeluje uvijek direktno na patofiziologiju bolesti kao takvu već ima umjereni utjecaj na simptome, što dalje utječe na kontinuirane subjektivne mjere aktivnosti bolesti. Kada su autori napravili zasebnu analizu placebo učinka za istraživanja tretmana boli, rezultati djelovanja placebo učinka bili su značajni, no veličina učinka je bila relativno mala (standardizirana prosječna razlika iznosila je -0.25)

(Stewart-Williams i Podd, 2004). Najveća zamjerka njihovoj meta-analizi je to što su u svoju analizu uključili istraživanja provedena na 40 različitih oboljenja (Stewart-Williams i Podd, 2004) te se postavlja pitanje koliko je opravdano pretpostavljati da placebo jednako djeluje kod različitih oboljenja. Danas se vjeruje da se placebo učinak različito manifestira kod različitih stanja i bolesti. Ipak, treba i dalje biti kritičan i ne isključivati mogućnost da je placebo samo, ili barem u većem dijelu tek simbolični učinak (a ne realan) te da je u pojedinim istraživanjima pojava placebo učinka možda samo rezultat 'udovoljavanja' zahtjevima eksperimenta, a da nisu u pitanju stvarne promjene. Najveći nedostatak većine istraživanja koja su se bavila ispitivanjem placebo učinka u području boli jest korištenje isključivo subjektivnih mjera procjene, prvenstveno jačine i neugode doživljene boli. Iako je riječ o iznimno vrijednim i nezaobilaznim informacijama, one svakako trebaju biti nadopunjene objektivnim pokazateljima.

Ti su nedostaci u istraživanju analgetskog placebo učinka relativno brzo uočeni te postoji određeni korpus istraživanja koja su za cilj imala ispitivati objektivne parametre kod placebo učinka. Postoje istraživanja koja su pokazala da objektivni parametri ne slijede nužno promjene u subjektivnim parametrima doživljaja boli. Istraživanje Roelofsa i sur. (2000) u kojem su pored subjektivne procjene boli na VAS skali direktno mjerili i objektivne fiziološke parametre (promjene u R-III refleksu i razinama beta-endorfina), pokazalo je da nema značajne povezanosti između subjektivnih i objektivnih mjera analgetskog učinka.

Istraživanja struktura središnjeg živčanog sustava i mogućih drugih neurofizioloških procesa u osnovi analgetskog placebo učinka mogu se podijeliti u nekoliko kategorija, ovisno o izvoru aktivacije. Važno je pri tome spomenuti jednu od starijih tehnika opažanja neuralne aktivacije uslijed podraživanja (između ostalog i bolnog podraživanja) - snimanje potencijala s glave. Ti se potencijali nazivaju evociranim potencijalima (EP, engl. *evoked potentials*), budući da su primarno potaknuti podraživanjem. Oni reprezentiraju aktivaciju neuralnih struktura koja se može povezati s jačinom podraživanja, pa tako i jačinom doživljaja boli. Isto tako, evocirani potencijali mogu biti dobar pokazatelj relativno ranih promjena u modulaciji doživljaja boli, budući da se promjene u neuralnoj aktivaciji bilježe već u prvih 200-400 milisekundi nakon početka podraživanja (Colloca i sur., 2009; Cruccu i sur., 2004; Watson i sur., 2007). Ako se smatra da je placebo analgezija djelomice rezultat slabljenja ranog nociceptivnog procesiranja (npr. pri prijenosu impulsa na razini kralježničke moždine), onda se očekuje da će se evocirani potencijali povezani s boli kao objektivna mjera, smanjivati kod placebo (Wager i sur., 2006). Ispitivanje

evociranih potencijala ima određenu prednost nad istraživanjima „opće“ aktivnosti određenih mozgovnih regija jer su pojedine regije mozga uključene u opijatni sustav povezane ne samo s boli, već i s afektom, nagrađivanjem i motivacijom (Zubieta i sur., 2005). Mjere evociranih potencijala imaju tu prednost da registriraju promjene nociceptivnih procesa koji se događaju prije bilo kakve evaluacije ili procesa donošenja odluke (Wager i sur., 2006), odnosno „odražavaju relativno čiste promjene na razini procesiranja živčanih impulsa nastalih tek jačinom podraživanja“ (Ratcliff i McKoon, 1981; Seymour, 2000; Wager i sur., 2006; Colloca i sur., 2008). Istraživanja pokazuju da placebo dovodi do statistički značajnog smanjenja P2 amplitude (Wager i sur., 2006; Watson i sur., 2007), te da su promjene u N2-P2 kompleksu sukladne promjenama u subjektivnim procjenama doživljaja boli (Colloca i sur., 2009). Colloca i sur. (2009) otišli su korak dalje želeći specifičnije provjeriti povezanost između promjena u mjerama evociranih potencijala i čimbenika koji su osnova za induciranje placebo učinka – primjena procesa uvjetovanja ili induciranje očekivanja davanjem specifične upute. Rezultati su pokazali da oba načina induciranja placebo učinka dovode do smanjenja amplitude u N2-P2 kompleksu, no ne i na ranijoj N1 komponenti (Colloca i sur., 2009). Pokazalo se da je smanjenje amplitude bilo veće u situaciji stvaranja očekivanja verbalnom uputom i procesom uvjetovanja, a ne samo verbalnom uputom. Morton i sur. (2010) u svom su istraživanju pokazali da kod placebo učinka dolazi do manje amplitude na dvije komponente (N2 i P2) evociranih potencijala.

Svi ovi nalazi ukazuju da placebo učinak koji se pokazuje prvenstveno na subjektivnim mjerama, ima svoje korelate u ranim nociceptivnim procesima, a koji se mogu očitovati na komponentama promjena u električnom moždanom potencijalu. Time se pokazuje da placebo učinak nije tek simbolički učinak već stvaran fenomen koji ima svoje neurobiološke korelate. Budući da je aktivacija središnjeg živčanog sustava kod evociranih potencijala najčešće snimana s površine glave, nije moguće sa sigurnošću zaključivati o anatomskim strukturama koje su u osnovi takve aktivacije. Ipak, posredni indikatori pokazuju da najranije, N1 faze tih potencijala imaju ishodište u sekundarnom somatosenzornom području, dok se za N2-P2 komponente pretpostavlja da imaju izvor u cingularnom girusu (Frot i sur., 1999; Garcia-Larrea, 2003; Iannetti, 2004). Istraživanja načelno pokazuju da postoji direktna povezanost između pojedinih parametara evociranih potencijala i osjeta boli – što je podraživanje intenzivnije latencija je kraća, a amplituda veća (Farina i sur., 2005), pa se iz tog razloga evocirani potencijali nerijetko koriste kao objektivni pokazatelj promjena u doživljaju boli.

1.6.1. Vrijeme i snaga reakcije kao mjere jačine placebo učinka

Postoje i druge objektivne mjere koje se mogu dovesti u korelaciju s promjenama u senzornim modalitetima, pa tako i razinama jačine i neugode doživljene boli. Jedan od objektivnih parametara za koji se pokazalo da je u direktnoj povezanosti s jačinom osjeta iz različitih osjetnih modaliteta jesu karakteristike motoričke reakcije, poput vremena reakcije i snage reakcije. Niti jedno do sada objavljeno istraživanje nije se bavilo odnosom vremena i snage reakcije u kontekstu placebo učinka. Dobro slaganje između jačine podražaja s jedne strane te karakteristika motoričke reakcije i latencije i amplitude evociranih potencijala s druge, govori u prilog tome da se varijacije u vremenu i snazi reakcije mogu smatrati indikatorom realnog i relativno ranog procesiranja signala iz osjetnih receptora, pa onda i nociceptora. Znajući da se placebo učinak očituje na mjerama evociranih potencijala, pitanje je hoće li se placebo pokazati i na drugim objektivnim mjerama, kao što su vrijeme i snaga jednostavne motoričke reakcije, što je predmet ovog doktorskog istraživanja.

Vrijeme reakcije se može definirati kao vrijeme koje protekne od trenutka pojavljivanja podražaja do reakcije sudionika na taj podražaj (Petz, 2005). Pri tome se impuls nastao podraživanjem širi aferentnim živčanim putevima prema višim centrima, prvenstveno prema kralježničkoj moždini i mozgu, a nakon obrade u primarnim i sekundarnim somatosenzornim područjima, motoričkim ili eferentnim živčanim putevima vraća se prema periferiji i dovodi do motoričke reakcije na podražaj. Glavna osnova korištenja vremena reakcije u istraživanjima placebo učinka krije se u činjenici da postoji stabilna negativna povezanost između jačine podražaja i vremena reakcije. Odnosno za različite modalitete se pokazalo da što je podraživanje jače, to je vrijeme reakcije kraće (Grice, 1968; Kohfeld, 1971; Szabo i sur., 1997; Pins i Bonnet, 1996; Jaskowski i Sobieralska, 2004; Bell i sur., 2006; Carreiro i sur., 2011; Janssen, 2015). Senzorna i perceptivna obrada je brža za podražaje veće jačine, a time je i motorička reakcija brža. Kada je riječ o snazi reakcije, brojna istraživanja pokazala su da se s povećanjem intenziteta podražaja povećava i snaga reakcije (Angel, 1973; Jaskowski i sur., 1995; Mattes i Ulrich, 1997; Ivanec, 2002) i to kod vidnih, auditornih i taktilnih podražaja (Angel, 1973; Ulrich i sur., 1998; Jaskowski i sur., 1995). Pri tome se odnos vremena i snage reakcije može prikazati negativno akceleriranom krivuljom (Carlton i Newell, 1987). Istraživanja su pokazala da se vrijeme reakcije skraćuje u funkciji povećanja intenziteta zvuka (Jaskowski i sur., 1994, Leibold i Werner, 2002)

dok se snaga reakcije povećava (Jaskowski i sur., 1995, Ulrich i sur., 1998). Isti se trend pokazao kod vidnih (Eason i sur., 1969, Carreiro i sur., 2011) i somatosenzornih podražaja (Huttunen, 1995, Kida i sur., 2003). Ulrich i sur. (1998) su pokazali da snaga reakcije ovisi i o trajanju podražaja i o njegovom intenzitetu.

Ako je iz ranijih istraživanja poznato da se analgetski placebo učinak pokazuje na subjektivnim procjenama intenziteta i neugode doživljene boli, pitanje koje se može postaviti, a kojim se, koliko je poznato pregledom literature, niti jedno istraživanje do sada nije bavilo jest hoće li postojati razlike u vremenu reakcije na bolne podražaje između eksperimentalnih skupina u kojima je primijenjen placebo i kontrolne skupine. Znajući da su vrijeme i snaga reakcije u korelaciji, dodatno se nameće pitanje hoće li postojati razlike u snazi reakcije na bolne podražaje između navedenih skupina? Iako su najčešći objektivni korelati analgetskog placebo učinka mjere koje su dobivene korištenjem tehnika oslikavanja mozga (fMRI, PET) i koje upućuju na to koje su živčane strukture uključene u ostvarenje placebo učinka, ipak se time ne ukazuje posve jasno jesu li one indikator ranog osjetnog procesiranja ili su indikator kasnijih viših kognitivnih procesa odnosno odluke o davanju odgovora temeljene prvenstveno na stvaranju očekivanja.

Stoga je temeljni cilj u ovom istraživanju koristiti bihevioralne mjere koje su gotovo direktan ali i objektivni pokazatelj jačine osjeta općenito, pa time i osjeta boli. Vrijeme i snaga jednostavne motoričke reakcije nameću se kao pouzdani pokazatelji jačine osjeta općenito, pa bi onda mogle biti i indikator postojanja i jačine placebo tretmana. Pitanje je može li se placebo učinak demonstrirati i na tim objektivnim bihevioralnim mjerama osjetnih promjena uslijed placebo tretmana. Za razliku od ostalih objektivnih pokazatelja promjena u modulaciji boli (tehnike oslikavanja mozga), ove bihevioralne mjere prisnije su povezane s ranim stadijima modulacije doživljaja boli. Ako očekivanja dovode do placebo učinka, pitanje koje se može postaviti je li taj učinak ostvaren i na ranoj razini obrade, tj. manifestira li se na osjetu boli. Jer, kako to navodi Price (2000) proces razvoja bolnog doživljaja ide kroz nekoliko faza, gdje primjerice doživljaj neugode može biti moduliran i nakon aktivacije primarnih somatosenzornih područja. Ako se pokaže da postoji kovariranje potencijalnog placebo učinka i subjektivnih procjena jačine eksperimentalno izazvane boli s jedne strane, s promjenama u brzini i snazi reakcije na bolne podražaje s druge, to bi bio poprilično jasan pokazatelj da je analgetski placebo učinak moduliran kroz rane faze nociceptivnog procesiranja.

2. CILJ, PROBLEM I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Poznato je da su u zadacima jednostavnog vremena reakcije, gdje je zadatak sudionika reagirati što brže može na prezentirani podražaj, vrijeme i snaga reakcije pouzdani pokazatelji jačine prezentiranog podražaja, a time i jačine doživljenog osjeta izazvanog tim podražajem. U takvim zadacima sudionici nemaju preciznu informaciju o brzini svoje reakcije, pa tako niti o snazi te reakcije – osobito u situacijama kada uopće nisu informirani da se snaga mjeri. U skladu s tim, opravdano je očekivati da karakteristike jednostavne motoričke reakcije mogu biti objektivan indikator promjene u jačini osjeta koji bolno podraživanje može izazvati u situacijama prisutnosti placebo tretmana u usporedbi s kontrolnom situacijom bez takvog tretmana. One bi u tom slučaju bile indikator ranih promjena u nociceptivnom procesu. Na taj bi se način prikupljanjem objektivnih bihevioralnih mjera moglo dodatno doprinijeti razumijevanju placebo učinka. Ranija su istraživanja pokazala da se placebo učinak primarno izražava kroz subjektivne procjene koje mogu biti opterećene odnosom sudionika i eksperimentatora ili pacijenta i terapeuta, kao i ovisne o samom kontekstu istraživanja. Mjere brzine i snage reakcije mogu biti u skladu sa subjektivnim procjenama pri evaluaciji placebo tretmana, ali mogu dodatno ukazivati i na različitu veličinu učinka kod subjektivnih i objektivnih mjera. S druge strane, postoji mogućnost da takve mjere budu nesukladne sa subjektivnim procjenama, što bi ukazivalo na to da su subjektivne procjene pod utjecajem nekih drugih procesa koji nisu usko vezani uz rano procesiranje intenziteta osjeta.

Dodatni cilj istraživanja bio je provjeriti hoće li se jačina placebo učinka, mjerena kako subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli tako i objektivnim pokazateljima brzine i snage reakcije mijenjati ovisno o tome kako je provedena manipulacija za pojavu placebo učinka. U istraživanju su korištena dva najčešće ispitivana načina induciranja placebo učinka: 1) samo davanjem specifične upute o djelotvornosti primijenjene kreme u jednoj eksperimentalnoj skupini te 2) davanjem specifične upute o djelotvornosti primijenjene kreme uz prikriveno smanjenje jačine podraživanja u drugoj skupini, a što je postupak kojim se naglašava uloga uvjetovanja u iniciranju placebo učinka. Veličina placebo učinka u eksperimentalnim skupinama uspoređivala se s trećom, kontrolnom skupinom u kojoj nije primijenjen nikakav tretman, a koja je bila temelj zaključivanja o postojanju placebo učinka. Ako bi se pokazale razlike u veličini placebo učinka između ove dvije eksperimentalne skupine na subjektivnim mjerama procjene doživljene boli, pitanje je bi li se iste razlike pokazale i na objektivnim mjerama vremena i snage reakcije. Ako bi

se razlike pokazale u očekivanom smjeru da učinak bude veći u onoj skupini gdje je uz davanje upute proveden i proces uvjetovanja prikrivenim smanjenjem jačine podražaja uz primjenu kreme, to bi dalo bolji uvid o odnosu subjektivnih procjena i objektivnih mjera jačine podraživanja kao što su brzina i snaga reakcije.

2.1. Problem istraživanja

Problem ovog istraživanja bio je ispitati razlike u subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli, snazi reakcije i vremenu reakcije na bolne podražaje, prije i poslije induciranja placebo učinka kod skupina kod kojih je placebo induciran samo očekivanjima te kombinacijom klasičnog uvjetovanja i induciranja očekivanja, u odnosu na kontrolnu skupinu kod koje nije provedena nikakva manipulacija.

2.2. Hipoteze istraživanja

H 1: Ako placebo tretman dovodi do promjena u procesu nocicepcije, očekuje se da će se učinci placebo manipulacije pokazati ne samo na subjektivnim mjerama, već i na mjerama vremena reakcije i snage reakcije na bolne podražaje. Nakon primjene placeba u eksperimentalnim skupinama, subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli bit će niže, vrijeme reakcije dulje, a snaga reakcije manja, u odnosu na kontrolnu skupinu.

H 2: Pokazat će se diferencijalni placebo učinak na svim mjerama placebo učinka kod eksperimentalnih skupina gdje se različito manipuliralo jačinom placebo učinka. Veći će se učinak pojaviti u skupini kod koje se placebo tretman zasnivao i na uvjetovanju i na formiranju očekivanja specifičnom uputom, nego samo na induciranju očekivanja specifičnom uputom.

3. METODA

3.1. Predispitivanje

Kako bi se odredile sve relevantne stavke koje bi dovele do toga da istraživanje ima što više zadovoljenih uvjeta po pitanju unutarnje valjanosti provedeno je predispitivanje. U predispitivanju je sudjelovalo ukupno 12 studenata, od čega 9 ženskog spola, viših godina studija psihologije Filozofskog fakulteta u Zagrebu. Ciljevi predispitivanja bili su višestruki:

- 1) Zbog jednostavnosti primjene, preciznosti mjerenja i lokaliziranosti djelovanja odabrano je kao način zadavanja boli koristiti električno podraživanje električnom strujom. Pri tome se predispitivanjem nastojalo precizirati na koji će se način električno podraživanje ostvariti, na koji dio tijela, koji dio ruke i prstiju te u kojim vremenskim intervalima.
- 2) Odrediti jačine električnih podražaja kako bi se vidjelo koje jačine podraživanja daju jasne razlike na svim korištenim mjerama (subjektivnim procjenama jačine i neugode, vremenu reakcije i snazi reakcije). Kako bi se pokazao placebo učinak, bilo je važno odabrati one jačine podražaja koje će za većinu sudionika biti umjereno bolne. Pri tome su određene i jačine podražaja koje će se koristiti u situaciji prikrivenog smanjenja jačine podraživanja prilikom primjene placebo kreme.
- 3) Odabrati optimalan broj različitih jačina električnih podražaja koji će se koristiti u istraživanju te ukupni broj podraživanja. Bilo je važno da podraživanje električnom strujom ne traje predugo kako razina neugode ne bi bila prevelika i kako ne bi došlo do navikavanja kod sudionika ili pak prevelikog osipanja. Odabrano je i nekoliko različitih jačina električnih podražaja koji će se koristiti u istraživanju, kako ne bi došlo do navikavanja prilikom primjene samo jedne jačine podražaja.
- 4) Provjeriti povezanost između mjera vremena reakcije i snage reakcije te jačine podraživanja i subjektivnih procjena jačine i neugode doživljene boli. Pokazalo se da na razini sudionika, postoje uglavnom značajne korelacije između navedenih mjera.

Ostvarenjem gore navedenih ciljeva donesene su odluke o broju i trajanju podražaja, jačinama koji će se prezentirati u pojedinim situacijama te načinu zadavanja električnih podražaja. Na osnovi prikupljenih iskustava i informacija osmišljen je nacrt istraživanja za kojeg se vjerovalo

da će manipulacija rezultirati ostvarenjem placebo učinka u skupinama kojima se on želio inducirati. Sa sudionicima predispozicija provjerilo se i koliko je izrada i primjena osmišljenog placebo gela uvjerljiva te što bi trebalo promijeniti kako bi bila uvjerljivija.

3.2. Sudionici

3.2.1. Planiranje veličine uzorka i kriteriji uključivanja sudionika

Veličina učinka (Cohenov d indeks) koja ima argumentiranu potvrdu u meta-analitičkom istraživanju Vase i sur. (2002) je za skupinu s induciranim očekivanjima samo uputom $VU = 0.68$; a za skupinu kojoj su inducirana očekivanja uputom te je proveden proces uvjetovanja veličina učinka iznosila je $VU = 0.78$. Razina značajnosti (α) korištena u određivanju veličine uzorka u većini istraživanja iznosila je 0.05 ili 0.01, u planiranom istraživanju postavljena je na 0.05. Prije izračuna okvirne veličine uzorka određena je približna željena snaga istraživanja, koja iznosi 0.80. Ovo je prvenstveno način određivanja snage istraživanja, koja se odnosi na vjerojatnost dobivanja statistički značajnog rezultata primjenom nekog statističkog testa na rezultatima određenog istraživanja. Nakon određivanja željene veličine učinka za pojedine skupine, razine značajnosti (0.05) i snage istraživanja (0.80), korišten je G*Power 3.1.9.2. (Faul i sur., 2007) program za statističku analizu snage istraživanja, koji omogućuje i izračun okvirne potrebne veličine uzorka. Prema ovom izračunu, minimalna veličina uzorka za skupinu kojoj su inducirana očekivanja samo specifičnom uputom je 35 sudionika u skupini. Minimalna veličina uzorka za skupinu kojoj su inducirana i očekivanja uputom i uvjetovanjem je 27 sudionika u skupini.

Kriteriji uključivanja sudionika bili su punoljetnost sudionika, sudionici su trebali biti bez povijesti psihijatrijskih ili neuroloških problema te u trenutku ispitivanja biti bez boli ili korištenja lijekova za ublažavanje boli. Kriteriji isključivanja bili su postojanje neuroloških, kardiovaskularnih problema ili problema s cirkulacijom, trudnoća sudionica te korištenje lijekova koji bi mogli interferirati s testiranjem (analgetici, antidepresivi, anksiolitici, stimulansi). Od sudionika su se prikupljale i informacije o ranijoj primjeni analgetika i u koje svrhe, budući da su prethodna istraživanja pokazala da na placebo analgeziju utječe i prethodno iskustvo s analgeticima (Colloca i Benedetti, 2009).

3.2.2. Opis uzorka

Sudionike se na sudjelovanje u istraživanju pozivalo putem društvenih mreža, objavama u studentskim grupama kao i osobnim preporukama. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 68 sudionika, od čega 50 (73.5 %) ženskog spola, prosječne dobi 22.13 godina ($SD = 3.059$, $min = 19$, $max = 34$). Tri sudionice su isključene iz istraživanja zbog zdravstvenih poteškoća, a jedna sudionica odustala je od sudjelovanja nakon iskustva s bolnim podraživanjem. 22 sudionika činila su kontrolnu skupinu, jednako toliko skupinu kojoj su očekivanja inducirana samo uputom, a 24 sudionika nalazila su se u skupini kojoj su očekivanja inducirana i uputom i procesom uvjetovanja. Planirani broj sudionika nije ostvaren jer je zbog pojave pandemije COVID-19 u veljači 2020. godine istraživanje obustavljeno. Većina sudionika bili su dešnjaci ($N = 65$; 95.6 %). Kada je riječ o radnom statusu 55 sudionika su studenti (80.9 %), 7 ih je zaposleno (10.3 %), 5 nezaposleno (7.4 %), a jedan sudionik nije dao odgovor na ovo pitanje (1.5 %). Najveći postotak sudionika studira sestrištvo (19.1 %) i fizioterapiju (16.2 %), a raspodjela sudionika s obzirom na smjer studija ili zanimanje prikazana je u Prilogu 1. Šest sudionika navelo je da boluje od kronične bolesti i to: celijakije, gastritisa, hipotireoze, išijasa, lumboishialgije, migrene. Većina sudionika uopće ne koristi analgetike (32.4 %), njih 30.9 % analgetike koristi jednom mjesečno, a 19.1 % nekoliko puta u mjesecu. Niti jedan sudionik ne koristi analgetike svaki dan (Prilog 2).

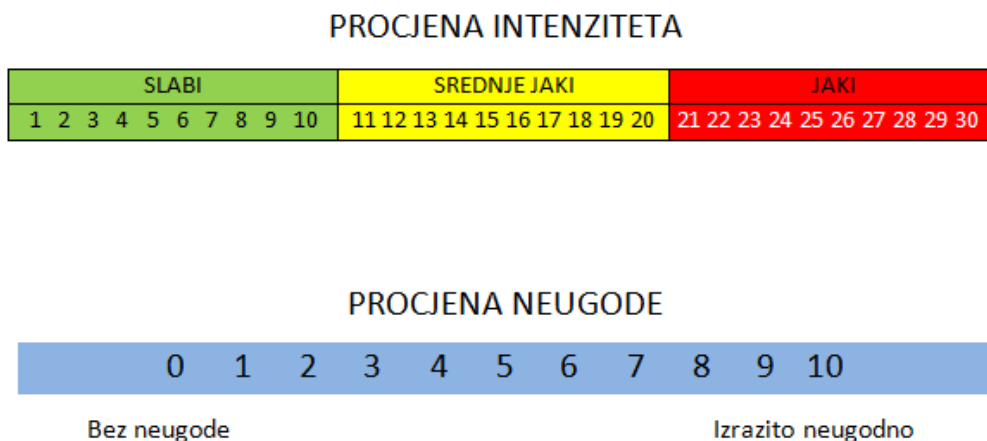
3.3. Nacrt istraživanja

Nezavisnu varijablu ovog istraživanja predstavljaju varijacije induciranja placebo učinka. U jednoj je eksperimentalnoj skupini placebo učinak bio induciran stvaranjem očekivanja verbalnom uputom o djelotvornosti primijenjene kreme (induciranje očekivanja samo uputom). U drugoj je skupini placebo učinak induciran isto tako verbalnom uputom o djelotvornosti primijenjene kreme, ali i dodatno uz prikriveno smanjenje jačine podražaja, čime se željelo postići da sudionici upare primjenu placebo kreme i smanjenje jačine i neugode doživljene boli, što bi posljedično utjecalo na njihovo očekivanje o djelotvornosti primijenjene kreme. To je postupak koji se veže uz proces uvjetovanja.

U istraživanju su korištene dvije kategorije mjera zavisne varijable. Prva kategorija bile su subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli. Sudionici su davali procjene jačine podražaja na skali od 1 do 30, a procjene neugode doživljene boli na skali od 0 (bez neugode) do 10 (izrazito neugodno) (Slika 5). Skala za procjenu jačine bila je podijeljena na tri dijela (slabi, umjereni ili jaki podražaj), pri čemu su procjene od 1 do 10 označavale slabe, procjene od 11 do 20 umjerene, a procjene od 21 do 30 jake podražaje.

Slika 5

Skale za procjenu jačine i neugode doživljene boli izazvane električnim podraživanjem, pri čemu sudionik procjenjuje jačinu doživljene boli na skali od 1 do 30, a neugodu doživljene boli na skali od 0 – bez neugode do 10 – izrazito neugodno.



Za ovakve vizualno analogne skale se pokazalo da su jednostavne za korištenje te daju pouzdane rezultate za širok raspon pojedinaca (Bijur i sur., 2001), a preporuka je da se procjene jačine boli i neugode vezane uz bol mjere na odvojenim skalama (Atlas i sur., 2012). Skale za procjenu jačine i neugode bile su različite, da bi se izbjeglo automatsko ponavljanje procjena, tj. da bi sudionici morali razlučiti koju procjenu dati na pojedinoj dimenziji. Skale procjene su tijekom cijelog ispitivanja bile u vidnom polju sudionika.

Drugu kategoriju mjera zavisne varijable činile su objektivne mjere osjetnog procesiranja, vrijeme reakcije (ms) i snaga reakcije (cN). Ove mjere imaju centralnu ulogu u ovom istraživanju, budući da bi, ako bi se i na njima pokazao placebo učinak, to bio pokazatelj jesu li objektivne

mjere u skladu sa subjektivnim mjerama, odnosno je li se placebo učinak ostvaruje već na razini ranog nociceptivnog procesiranja kada još nisu uključeni viši kognitivni procesi.

Shematski prikaz nacrtu istraživanja prikazan je u Tablici 1.

Tablica 1

Shematski prikaz nacrtu istraživanja. Sudionici su svrstani u tri skupine i svi su mjerenju pristupili u dva vremenski odvojena termina, a svaki termin imao je dva dijela. U prvom dolasku sudionici su uvježbani u zadacima vremena reakcije i davanju subjektivnih procjena te su prikupljeni rezultati o individualnim razlikama u ZV. U drugom dolasku u fazi 1 provedena je eksperimentalna manipulacija s ciljem provociranja različite razine potencijalnog placebo učinka. U drugoj fazi drugog dolaska prikupljeni su podaci na zavisnim varijablama koje su bile osnovica pri odgovoru na probleme istraživanja.*

| Skupina | Dolazak 1 | | Dolazak 2 | |
|----------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| | Prvi dio | Drugi dio | Faza 1 | Faza 2 |
| | Podraživanje | | Podraživanje i mjere ZV* | |
| Kontrolna skupina | Upoznavanje sa zadatkom motorne reakcije i davanja procjena | Bazično mjerenje referentnih vrijednosti kriterijskih mjera bez eksperimentalne manipulacije | Bez manipulacije | Bez manipulacije |
| Eksperimentalna skupina I | | | Placebo krema + uputa o očekivanju | Placebo krema + uputa o očekivanju |
| Eksperimentalna skupina II | | | Placebo krema + uputa o očekivanju + prikriveno smanjeno podraživanje | Placebo krema + uputa o očekivanju |

*ZV = zavisne varijable: procjene jačine i neugode doživljene boli, vrijeme i snaga reakcije

3.4. Pribor

3.4.1. Aparatura za zadavanje boli

Za izazivanje boli korišteni su električni podražaji koji se zadaju s pomoću dvije elektrode, površine 1 cm^2 , povezane s generatorom konstantne struje kojim se upravlja naponski (Digitimeter DS5, proizvođač *Digitimer Limited*, Welwyn Garden City, UK), te s pomoću osobnog računala i za potrebe ovog istraživanja kreiranim računalnim programom za zadavanje električnih podražaja². Odabran je baš ovaj način zadavanja bolnih podražaja zbog svog brzog i lokaliziranog djelovanja te zbog toga što ne uzrokuje oštećenje tkiva. Korišteni su podražaji koji ne mogu biti opasni za zdravlje, niti izazvati ozljede, a pojedini aplicirani podražaj trajao je 1.5 sekundu. Elektrode su postavljane na spužvice namočene fiziološkom otopinom koje su bile smještene na središnju, intermedijarnu falangu kažiprsta i prstenjaka nedominantne ruke sudionika (Prilog 3), kako bi se izbjegao direktni doticaj elektroda s kožom sudionika. Navedeni članci prstiju su prije apliciranja spužvica i elektroda bili očišćeni blazinicama namočenim alkoholom. Prikaz dijela aparature korištene u istraživanju i testne situacije vidljiv je u Prilogu 3.

Jačine podražaja korištene u istraživanju određene su na osnovi predispitivanja, pri čemu se pazilo da jačine budu umjereno bolne za većinu sudionika. Vrijednosti jačine zadavanih podražaja iznosile su 2.9, 3.06, 3.22 i 3.37 mA. U eksperimentalnim situacijama prikriivenog smanjenja jačine podražaja vrijednosti jačine podražaja iznosile su 2.35, 2.51, 2.67 i 2.82 mA. Različite jačine podražaja korištene su primarno iz razloga da sudionici ne daju uvijek iste procjene, odnosno da vide da se nalaze u situaciji različitih jačina podraživanja te da trebaju stalno biti usmjereni na procjenu trenutnog doživljaja. Time se djelomice željelo oponašati i jačine boli u prirodnim uvjetima gdje bol nije nikada posve konstantna te manje ili više varira u određenom vremenskom periodu.

3.4.2. Aparatura za mjerenje vremena i snage reakcije

S aparaturom za zadavanje podražaja i računalom bio je povezan i uređaj za mjerenje vremena i snage reakcije. Riječ je o specifičnom uređaju koji je sastavljen od elastične čelične šipke dužine 45 cm, u presjeku kvadratičnog oblika površine 1 cm^2 koja je bila jednim krajem

² Cjelokupnu aparaturu, kako idejno tako i tehnički, izradio je i povezao mr. sc. Robert Faber, dipl. ing. elektrotehnike, stručni suradnik na Odsjeku za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu. Isto tako napisao je i programe koji su bili osnova za računalno rukovođenje pokusa kao i programe za obradu podataka zapisa o snazi i vremenu reakcije.

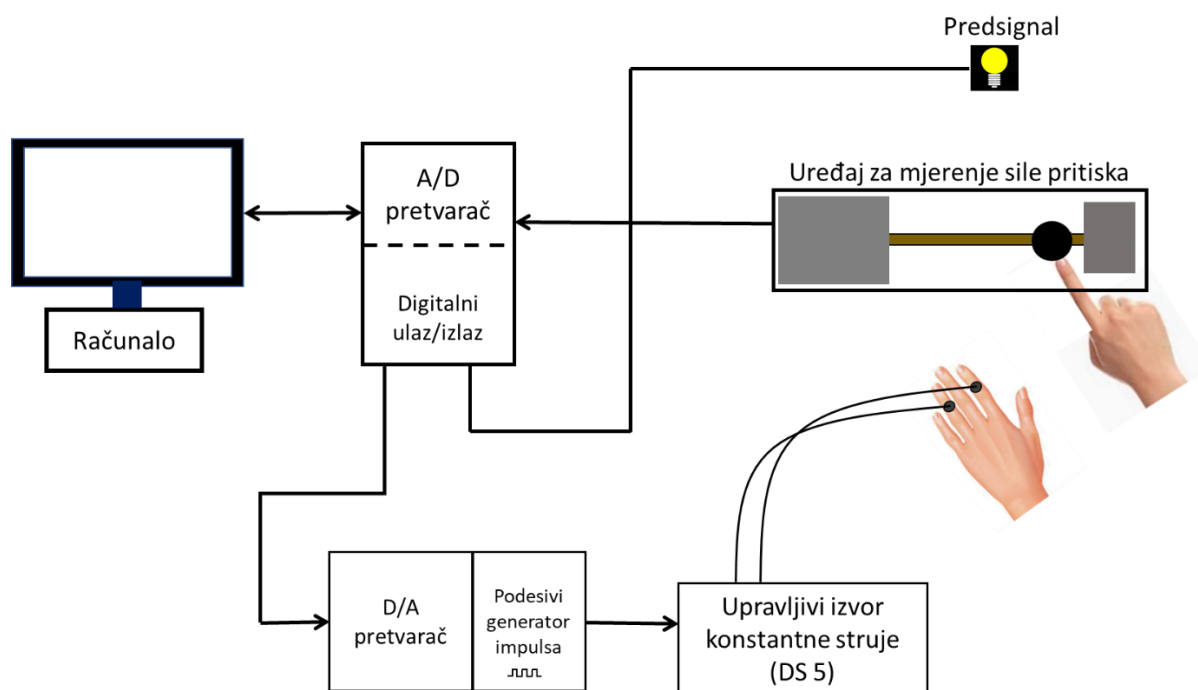
učvršćena u masivno metalno ležište. Drugi, slobodni kraj šipke, bio je smješten između izvora svjetla s jedne strane i fotoćelije, s druge strane. Na taj je način slobodni kraj šipke svojom površinom bio prepreka prolazu svjetla od izvora svjetla (žaruljice) do fotoćelije. Veličina tog zaslona u "nultom" položaju šipke bila je samo djelomična, tako da je fotoćelija većim dijelom bila osvijetljena. Pritiskom na šipku slobodni kraj se mogao pomaknuti i taj pomak prema dolje povećao je zaslon i time smanjio osvijetljenu površinu fotoćelije, zbog čega je nastala promjena napona koji je fotoćelija proizvodila zbog osvijetljenja. Veličina puta pomaka šipke prema dolje, koja je bila direktna posljedica snage stiska, bila je zabilježena kao promjena napona na fotoćeliji. Taj je pomak na temelju kalibriranja s pomoću finih utega bio osnova za određivanje jačine pritiska (snage reakcije) u Njutnima. Signal promjene napona pojačan je i proveden do analogno-digitalnog pretvarača u računalu gdje je zapis pretvoren u digitalni oblik, analiziran, prikazan na ekranu računala i pospremljen u memoriju računala.

Vrijeme reakcije određivano je prema unaprijed definiranom kriteriju. To je bilo vrijeme kada je bila dostignuta razine sile od 60 *cN* sile stiska, ali u odnosu na prosječnu razinu sile u periodu prije pripremnog podražaja. Ta je vrijednost razvoja sile uzeta kao kriterij jer nije mogla biti dostignuta zbog slabih i "sporih" pritisaka koji su se mogli dogoditi u periodu čekanja podražaja odnosno zbog nenamjernih promjena u pritisku prsta na gumb uređaja. Što se tiče određivanja parametara snage reakcije on je definiran kao maksimalna amplituda stiska. Ona je definirana kao najviša točka krivulje koja je nastala na temelju stiska kojeg je povodom podražaja učinio sudionik.

Kako bi sudionici istraživanja znali kada mogu očekivati podražaj, odnosno kako bi se spriječilo moguće jako djelovanje pripreme na brzinu reakcije (Näätänen i Merisalo, 1977; Mattes i Urlich, 1997), neposredno prije prezentacije pojedinog podražaja bi se upalila signalna led lampica (tzv. predsignal) postavljena u razini očiju sudionika, a koja je bila smještena na ploči ispred sudionika. Svrha je toga bila da sudionici budu što bolje spremni za što bržu reakciju na podražaj koji će se netom pojaviti. Vrijeme između pojave predsignala i podražaja bilo je varijabilno, po slučaju je nekada iznosilo 0.5 sekundi, a ponekad jednu sekundu. Navedena je aparatura fotografijom prikazana u Prilogu 3, a shematski prikaz odnosa među korištenim uređajima u istraživanju prikazan je na Slici 6.

Slika 6

Shematski prikaz aparature prilikom provođenja mjerenja. Osobnim računalom i programom koji je bio napisan za ovo istraživanje upravljalo se jačinom zadavanja strujnih podražaja te karakteristikama predsignala (trajanje i vrijeme prije pojave podražaja). Vremenske karakteristike podražaja (frekvencija impulsa, trajanje impulsa i trajanje podraživanja) bili su fiksno podešeni na generatoru impulsa. Računalo je korišteno i za mjerenje brzine i snage reakcije snimanjem krivulje naponskog odziva uređaja za mjerenje sile pritiska preko analognog digitalnog pretvarača. Strujno podraživanje aplicirano je na prste nedominantne ruke putem dviju elektroda koje su bile pričvršćene na kažiprst i prstenjak. Sudionici su reagirali kažiprstom dominantne ruke pritiskom na gumb uređaja s pomoću kojeg se mjerilo vrijeme i snaga pojedine reakcije.



3.4.3. Placebo krema

Kao placebo tvar korišten je ultrazvuk gel, prozirno-plave teksture, farmakološki neaktivan, u koji je dodano eterično ulje badema kako bi se dobio specifičan miris nalik na miris analgetskih gelova ili krema. Na ambalažu u kojoj se nalazio placebo gel bile su nalijepljene naljepnice koje su jasno ukazivale da je riječ o testnom proizvodu. Placebo gel se drvenim špatulama nanosio na mjesto podraživanja (Slika 7).

Slika 7

Placebo gel koji se drvenom špatulom nanosio na mjesto podraživanja te ambalaža u kojoj se placebo gel nalazio.



3.5. Postupak istraživanja

Kako bi se testirale hipoteze te ostvario cilj istraživanja bilo je važno osigurati da svi sudionici istraživanja budu naivni glede cilja istraživanja. To se pokušalo osigurati na nekoliko načina. Ponajprije, placebo krema se pokušala napraviti što više nalik analgetskim gelovima. Da bi se naglasio zdravstveni kontekst ispitivanja analgezije prilikom provedbe istraživanja eksperimentatorica je na sebi imala bijelu bolničku kutu. Naivnost sudionika pokušala se osigurati i odabirom mjesta provedbe istraživanja. Odabrana ustanova bila je Zdravstveno Veleučilište u Zagrebu jer je svojim imenom direktno povezana s problemom ovog istraživanja, kako je sudionicima najavljeno - ispitivanje učinka nove kreme u ublažavanju boli. Sudionicima u najavi istraživanja kao i prije same provedbe nije rečena prava svrha istraživanja koja je povezana s učinkom placeba. Prilikom provedbe istraživanja nije bila riječ o dvostruko slijepom eksperimentu, eksperimentatorica je bila samo jedna, autorica doktorskog rada koja je znala pravu svrhu istraživanja, ali se je trudila svojim verbalnim i neverbalnim ponašanjima ne pokazati to

sudionicima. Naivnost sudionika pokušala se osigurati i izborom sudionika, točnije isključivanjem studenata psihologije iz istraživanja, osim studenata prve godine psihologije za koje se pretpostavilo da se još uvijek nisu upoznali s pojmom placebo učinka u ovakvom specifičnom istraživačkom kontekstu. Svi sudionici potpisali su pristanak za sudjelovanjem u istraživanju (Prilog 4), bili upoznati s činjenicom da u bilo kojem trenutku mogu odustati od ispitivanja te su bili prigodno nagrađeni za sudjelovanje, novčanim iznosom od 50 kuna ili dvjema kino ulaznicama vrijednosti 60 kuna ili DM bonom u vrijednosti 50 kuna. Rezultati na pojedinim primijenjenim upitnicima su šifrirani kako bi se očuvala povjerljivost sudionika, a rezultati na različitim upitnicima pri oba dolaska mogli upariti. Provođenje istraživanja odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Odsjeka za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičkog povjerenstva Zdravstvenog veleučilišta Zagreb.

Svi su sudionici na ispitivanje dolazili ukupno dva puta, pri čemu je period između dva dolaska iznosio 2 tjedna. Pazilo se da isti sudionici oba puta dođu u otprilike jednako doba dana kako bi se izbjegao eventualni utjecaj cirkadijurnih ritmova, spavanja i hranjenja, umora i razine pobuđenosti na unutarnju valjanost. Dva tjedna nakon drugog dolaska, tj. završetka istraživanja, sudionicima je putem e-maila objašnjena svrha i stvarni cilj istraživanja te naglašena mogućnost da povuku svoje rezultate iz istraživanja ako to žele. Sudionicima se postavilo i par pitanja kako bi se provjerilo kako su sudionici doživjeli ispitivanje i što misle koja je bila stvarna svrha istraživanja. Ukupno je 44 sudionika odgovorilo na pitanja. Na pitanje „Je li istraživanje kod Vas izazvalo neugodu veću od one koju ste očekivali kad ste se prijavili za istraživanje?“ 6 sudionika (13.6 %) se izjasnilo potvrdno, a 38 sudionika (86.4 %) je navelo da nije. Na pitanje „Što se provedenim istraživanjem željelo ispitati?“ samo je jedan sudionik od njih 32 iz eksperimentalnih skupina naveo da se ispitivao placebo učinak, što ukazuje na to da je manipulacija bila uvjerljiva za sudionike. Na pitanje „Kako biste općenito procijenili efikasnost gela protiv boli koji je korišten u istraživanju?“ prosječna procjena sudionika na skali od 1 do 5 bila je 3.15. Sudionici su mogli zatražiti i uvid u svoje rezultate testiranja, što je četvero sudionika i zatražilo pa su im povratne informacije poslane e-mailom. Detaljan postupak istraživanja u pojedinim skupinama opisan je u nastavku.

3.5.1. Prvi dolazak

Prvi dolazak sudionika na ispitivanje imao je dvojaku svrhu. Prva je bila upoznavanje sudionika sa specifičnom eksperimentalnom situacijom i zadavanjem boli električnim podraživanjem te uvježbavanje sudionika u davanju subjektivnih procjena jačine i neugode doživljene boli te uvježbavanje u reagiranju na korištenoj aparaturi. Druga je svrha bila prikupljanje mjera zavisnih varijabli koje su poslužile za izjednačavanje skupina te dobivanje referentnih vrijednosti zavisnih varijabli u situaciji bez ikakvog tretmana. Na osnovi prikupljenih rezultata na subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli te s obzirom na objektivne mjere vremena i snage reakcije, sudionici su po blokovima, s obzirom na prosječne rezultate na navedenim mjerama, bili podijeljeni u tri skupine. Sudionici su najprije na mjeri procjene jačine i neugode doživljene boli bili poredani od najvećeg ka najmanjem rezultatu te su redom raspoređivani u kontrolnu, eksperimentalnu 1 i eksperimentalnu 2 skupinu. Potom se provjerilo je li se po skupinama raspoređeni sudionici međusobno razlikuju u rezultatima na mjerama vremena i snage reakcije. Dodatno se pazilo da sudionici u skupinama, budu izjednačeni po drugim za istraživanje relevantnim varijablama čiji su podaci prikupljeni upitničkim mjerama koje će biti opisane u nastavku.

Sudionicima je prilikom prvog dolaska na testiranje najprije objašnjena svrha istraživanja te objašnjen postupak, nakon čega je zatražena njihova potpisana suglasnost za sudjelovanjem. Potom su bili upoznati s eksperimentalnom situacijom te bili uvježbani u zadatku mjerenja vremena i snage reakcije, u tri serije od po 30 reakcija, ukupno 90 podražaja. Između pojedinih serija bila je kratka stanka za davanje upute, a cijela ova faza uvježbavanja trajala je u prosjeku 15 minuta. U prve su dvije serije podražaji s četiri različite jačine (2.9, 3.06, 3.22 i 3.37 mA) bili po slučaju prezentirani. Zadatak sudionicima bio je da što brže mogu, nakon prezentacije svakog pojedinog podražaja pritisnu odgovarajući gumb na uređaju za mjerenje brzine i snage reakcije i to kažiprstom dominantne ruke. U posljednjoj od tri serije, podražaji su bili prezentirani u nizovima od tri podražaja jednake jačine. Sudionici su pritom, pored što brže reakcije na svaki pojedini prezentirani podražaj, imali dodatni zadatak - nakon prezentiranja svakog niza od tri podražaja dati subjektivnu procjenu opće jačine i neugode doživljene boli prilikom tri podraživanja, na pripadajućim, ranije opisanim skalama. Pri tome su izgovarali svoje procjene naglas kako bi ih eksperimentatorica, koja je sjedila izvan vidnog polja sudionika, mogla zabilježiti u unaprijed pripremljen protokol. Korišten je ovakav način prezentiranja podražaja u sekvencama

po tri podražaja jednake jačine kako bi sudionici lakše mogli razaznati jačinu i percipirati neugodu doživljene boli te u skladu s tim lakše dati svoju procjenu.

Nakon uvježbavanja uslijedilo je mjerenje čija je svrha bila dobiti referentne vrijednosti na svim kriterijskim mjerama u situaciji bez ikakve eksperimentalne manipulacije. Te će vrijednosti biti osnova za vrednovanje eventualnog diferencijalnog placebo učinka u eksperimentalnim skupinama. Svim sudionicima bilo je zadano ukupno 48 podražaja, u dvije serije od po 24 podražaja, a zadatak sudionicima bio je da što brže mogu, nakon prezentacije svakog pojedinog podražaja, pritisnu odgovarajući gumb na uređaju za mjerenje vremena i snage reakcije. Sudionicima je rečeno da se vrijeme reakcije uzima kao jedna od mjera doživljaja boli, pri čemu sudionici nisu bili informirani da se, osim vremena reakcije mjeri i snaga reakcije. Podražaji su unutar svake serije bili prezentirani u sekvencama od po tri podražaja jednake jačine, nakon čega su sudionici trebali, kao i prilikom uvježbavanja, dati procjenu doživljene jačine i neugode tri zadana podražaja. Zadatak sudionika bio je naglas eksperimentatorici reći procjenu doživljene jačine boli (na skali od 1 do 30), te procjenu neugode do koje su tri istovjetna podražaja doveli (na skali od 0 – bez neugode do 10 – iznimno neugodno). Unutar svake od dviju serija svaka je od 4 jačine podražaja (2.9, 3.06, 3.22 i 3.37 mA) bila prezentirana ukupno 6 puta (dva puta po 3 sekvence iste jačine). Između dvije serije podraživanja bila je kratka stanka, a ukupno vrijeme za ovo mjerenje iznosilo je prosječno 10 minuta.

Po završetku podraživanja sudionici su ispunjavali upitničke mjere u papir - olovka formi (Prilog 5), čija je svrha bila prikupiti one mjere za koje su ranija istraživanja pokazala da mogu biti u korelaciji s pojavom placebo učinka. Bilo je važno po tim relevantnim varijablama izjednačiti sudionike u pojedinim skupinama. Upitnici su primijenjeni sljedećim redoslijedom: *Upitnik anksioznosti kao stanja* (Spielberg i sur., 1977), *Skala emocionalne stabilnosti* iz IPIP-50 upitnika (Goldberg, 1999), *Upitnik katastrofiranja u vezi boli* (Sullivan i sur., 1995), *Upitnik bolne osjetljivosti* (Ruscheweyh i sur., 2009), *Upitnik anksioznosti kao crte ličnosti* (STAI-O, Spielberg i sur., 1970), Upitnik socio-demografskih podataka (spol, dob, stupanj obrazovanja, procjena socio-ekonomskog statusa, zdravstveni status).

Hrvatska verzija *The State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) korištena je za ispitivanje anksioznosti kao crte i stanja (Spielberg et al., 1983; Spielberger, Lushene i McAdoo, 1977). Skala sadrži ukupno 40 čestica, od kojih se 20 odnosi na procjenjivanje anksioznosti kao crte ličnosti, a

20 na procjenjivanje anksioznosti kao stanja. Ukupan rezultat na skali se formira kao prosječna vrijednost odgovora na pojedine čestice pri čemu je mogući raspon bodova od 20 do 80, a viši rezultat označava izraženiju anksioznost. Pouzdanost unutarnje konzistencije Cronbach alpha za skalu anksioznosti kao stanja u ovom istraživanju iznosila je .88 (prvi dolazak), .93 (drugi dolazak, prvo mjerenje) i .94 (drugi dolazak, drugo mjerenje), a za skalu anksioznosti kao osobine ličnosti pouzdanost unutarnje konzistencije iznosila je .87.

Upitnik katastrofiranja u vezi boli (engl. *Pain Catastrophizing Scale*, Sullivan i sur., 1995) upitnik je samoprocjene koji mjeri korištenje katastrofiranja kao strategije nošenja s boli. Katastrofiranje se definira kao pretjerana negativna orijentacija prema osjećaju boli i bolnom iskustvu (Peolsson i Gerdle, 2008). Sastoji se od tri komponente: 1) razmišljanje - ruminacija (primjerice: *Stalno mislim o tome koliko jako želim da bol prestane*), 2) preuveličavanje - maštanje (primjerice: *Pitam se bi li mi se moglo dogoditi nešto ozbiljnije*) i 3) bespomoćnost (primjerice: *Grozno je i mislim da mi nikada neće biti bolje*). Upitnik se sastoji od 13 čestica koje opisuju različite misli i osjećaje koji se mogu javiti kao reakcija na doživljaj boli. Zadatak sudionika je prisjetiti se zadnjeg bolnog iskustva te procijeniti učestalost javljanja pojedinih misli i osjećaja kada su oni osjećali bol, pri čemu svoje procjene daju na Likertovoj skali od 0 do 4, gdje 0 znači “nikada tako ne mislim/ osjećam” dok 4 znači “uvijek tamo mislim/ osjećam”. Ukupan rezultat izražava se kao zbroj odgovora na svim česticama, što znači da je maksimalan mogući rezultat 52, a viši ukupni rezultat ukazuje na veće korištenje katastrofiranja kao strategije nošenja s boli. Rezultati se mogu promatrati i zasebno na tri faktora koja skala sadrži: ruminacija, maštanje i bespomoćnost. Pouzdanost tipa unutarnje konzistencije ove skale se u istraživanjima pokazala raspona između Cronbach alpha .87 i .95 (Kortlever, Janssen, van Berckel, Ring, i Vranceanu, 2015; Osman i sur., 2000; Osman i sur., 1997), pri hrvatskoj validaciji (Marić i sur., 2011) iznosila je .88, a u ovom istraživanju iznosila je .91 za ukupni rezultat.

Skala emocionalne stabilnosti preuzeta je iz Međunarodnog fonda čestica ličnosti (engl. *International Personality Item Pool – IPIP*, Goldberg, 1992). Skala se sastoji od 10 čestica koje opisuju ljudsko ponašanje (npr. “*Rijetko se osjećam utučeno*”, “*Imam učestale promjene raspoloženja*”), a namijenjena je mjerenju emocionalne stabilnosti konceptualizirane kao jedne od pet dimenzija modela ličnosti Velikih pet (engl. *Big Five*). Zadatak sudionika je na skali od 1 do 5, gdje 1 znači “u potpunosti netočno”, a 5 “u potpunosti točno” procijeniti koliko se svaka pojedina čestica odnosi na njih. Ukupan rezultat izražava se kao zbroj odgovora na svim česticama,

pri čemu je potrebno obrnuto bodovati čestice koje ukazuju na niži stupanj emocionalne stabilnosti (čestice 2 i 4). Viši ukupni rezultat ukazuje na izraženiju emocionalnu stabilnost. Prema podacima *International Personality Item Pool-a* (2020) pouzdanost tipa unutarnje konzistencije za ovu skalu iznosi $\alpha = .86$, a u ovom istraživanju iznosila je .80.

Upitnik bolne osjetljivosti (UBO; Ruscheweyh i sur., 2009) sadrži ukupno 17 tvrdnji kojima su opisane situacije koje se ponekad događaju u svakodnevnom životu, pri čemu je zadatak sudionika procijeniti koliko svaku od njih smatra bolnom, na skali od 0 (bez boli) do 10 (najgora moguća bol). U uputi je naglašeno da ne postoje točni i netočni odgovori, već da je od interesa upravo osobna procjena jačine boli u pojedinim situacijama. Također, u uputi se sudionike moli da zanemare strah ili odbojnost koju pojedine situacije mogu izazvati kod njih, već da procijene upravo jačinu boli. Četrnaest tvrdnji se odnosi na situacije koje većina zdravih sudionika smatra bolnim. Pri tome su obuhvaćene različite vrste boli kao što su bol hlađenjem, toplinom, oštećenjem tkiva i slično te različiti dijelovi tijela u kojima se bol može osjetiti. Tri tvrdnje (“*Zamislite da se tuširate mlakom vodom*”, “*Zamislite da bosu hodate po hladnom podu od keramičkih pločica*”, “*Zamislite da se rukujete s nekim tko ima normalan stisak ruke*”) odnose se na situacije koje nisu bolne te odgovori na te tri tvrdnje nisu dijelom ukupnog rezultata na skali. Ukupan rezultat na skali dobije se zbrajanjem odgovora na četrnaest tvrdnji (UBO ukupno), dok rezultati mogu biti prikazani i kao UBO blaga bol i UBO umjerena bol (Ruscheweyh et al., 2009). Za potrebe primjene upitnika na hrvatskom jeziku profesionalni govornik njemačkog jezika preveo je upitnik s njemačkog na hrvatski jezik. Druga osoba također stručna u području njemačkog jezika, prevela je upitnik natrag na njemački jezik, kako bi se provjerilo je li se i koliko hrvatski prijevod i originalna skala razlikuju. Podudarnost natrag prevedene skale i originalnog upitnika potvrdila je i autorica originalnog upitnika. Pouzdanost unutarnje konzistencije u originalnom radu iznosila je za ukupan rezultat Cronbach alpha = 0.92, za UBO blaga bol 0.81 i 0.91 za UBO umjerena bol (Ruscheweyh et al., 2009). U ovom istraživanju pouzdanost je za ukupni rezultat iznosila 0.93, za UBO blaga bol 0.84, a za UBO umjerena bol 0.91. Test-retest pouzdanost provjerena koeficijentom korelacije iznosila je 0.88 za ukupni rezultat, 0.88 za UBO umjerena bol i 0.81 za UBO blaga bol.

3.5.2. Drugi dolazak

Postupak je u drugom dolasku za sve sudionike počeo ispunjavanjem Upitnika anksioznosti kao stanja (STAI-S) te provjerom trenutnog zdravstvenog stanja (Prilog 6). Nakon toga, postupak se razlikovao ovisno o tome kojoj skupini je sudionik pripadao. Shematski prikaz postupka u svakoj od skupina prikazan je u Prilogu 7.

3.5.2.1. Drugi dolazak - kontrolna skupina

Drugi se dolazak u sve tri skupine sastojao od dvije faze mjerenja. U prvoj fazi cilj je bio provesti manipulaciju u eksperimentalnim skupinama, pri čemu se u kontrolnoj skupini slijedio jednak postupak, no bez provedbe manipulacije. Cilj druge, završne faze ispitivanja bio je dobiti kriterijske mjere koje će služiti kao indikator placebo učinka, usporedbom zavisnih mjera u kontrolnoj skupini u odnosu na eksperimentalne skupine u kojima je provedena manipulacija, pod pretpostavkom da su skupine bile dobro inicijalno ujednačene po svim relevantnim varijablama.

U prvoj fazi mjerenja, svaki je sudionik kontrolne skupine prošao kroz četiri serije podraživanja od po 24 podražaja – ukupno 96 podražaja. U prve dvije serije (48 podražaja) podražaji su bili prezentirani u sekvencama po tri podražaja jednake jačine nakon čega su sudionici za svaku pojedinu sekvencu naglas davali subjektivne procjene jačine i doživljene neugode, a eksperimentatorica je bilježila odgovore u protokol. Pri tome se mjerilo i vrijeme i snaga reakcije za svaki pojedini podražaj, a kao bruto rezultat koristila se prosječna vrijednost vremena i snage reakcije za pojedinu sekvencu. Po davanju procjena uslijedila bi naredna sekvencu od po 3 podražaja jednake jačine. Nakon navedene dvije serije, uslijedila je kratka stanica prilikom koje je sudionicima dana uputa za naredne dvije serije u kojima su sudionici trebali što brže mogu reagirati na pojedini prezentirani podražaj. U druge dvije serije (48 podražaja) podražaji različite jačine bili su prezentirani po slučaju. Pri tome se mjerilo vrijeme reakcije i snaga reakcije, dok sudionik u ovoj seriji nije davao subjektivne procjene. Ovakav način mjerenja (2 serije s podražajima u sekvencama po 3 podražaja jednake jačine uz mjerenje subjektivnih procjena te 2 serije sa samo reakcijama na po slučaju prezentirane podražaje) primijenjen je kako bi se dobila što točnija mjera vremena reakcije, a koja ne bi bila opterećena kognitivnom komponentom razmišljanja o procjeni jačine i neugode već bi bila odraz čiste motoričke reakcije na prezentirani podražaj. Nakon stanke

od 15 minuta uslijedila je druga faza mjerenja, koja je u kontrolnoj skupini bila u potpunosti istovjetna prvoj fazi. Niže su navedene upute sudionicima kontrolne skupine u pojedinim fazama.

Uputa sudionicima - faza 1:

'Istraživanje u kojem ćete sudjelovati provodi se za potrebe izrade doktorske disertacije. Cilj istraživanja je testirati efikasnost nove analgetske kreme na našem tržištu, u ublažavanju boli. Za ovu se kremu kod sportskih ozljeda u stranim zemljama pokazalo kako je djelotvornija i ima brže djelovanje od kod nas do sada najčešće korištenih krema i gelova za ublažavanje boli. Naš je cilj testirati kremu u eksperimentalnim uvjetima i provjeriti njeno djelovanje na usko lokaliziranoj boli. Kod testiranja učinkovitosti krema važno je imati kontrolnu skupinu kod koje se krema ne primjenjuje. Vi ste raspoređeni u kontrolnu skupinu, tako da kremu nećemo primijeniti. Za početak, molit ću Vas da ispunite kratki upitnik trenutnog zdravstvenog statusa i trenutne anksioznosti, pri čemu pokušajte biti što iskreniji u davanju odgovora.'

'Zadatak će biti jednak kao i prilikom prvog dolaska. Bit će vam zadan niz električnih podražaja različitih intenziteta, a vaš zadatak bit će čim osjetite električni podražaj što brže možete reagirati pritiskom na odgovarajući gumb. Podražaji će prvotno biti prezentirani u nizovima od po 3 podražaja iste jačine. Potom ćete nakon svakog prezentiranog niza procijeniti intenzitet doživljene boli na skali od 1 (najmanja bol) do 30 (neizdrživa bol) te procijeniti doživljaj neugode uslijed podraživanja na skali od 0 (bez neugode) do 10 (izrazito neugodno). Svoje ćete procjene izgovarati naglas kako bismo ih mogli zabilježiti. Prije prezentacije svakog pojedinog podražaja bit će vam prezentiran upozoravajući znak koji će upućivati na to da će uskoro biti prezentiran bolni podražaj.'

'U naredne dvije serije podraživanja nećete davati subjektivne procjene jačine podražaja i doživljene neugode, već je vaš zadatak nakon prezentiranja svakog pojedinog podražaja, što brže možete pritisnuti odgovarajući gumb. Po završetku ćemo napraviti stanku od 15 minuta, a potom nastaviti s istraživanjem'

Uputa sudionicima kontrolne skupine – faza 2:

'Slijedit ćemo ponovno isti postupak. U prve dvije serije podražaji su prezentirani u sekvencama po tri podražaja jednake jačine, a vaš zadatak je procijeniti njihovu jačinu i neugodu na

pripadajućim skalama. Pri tome i dalje trebate što brže reagirati na svaki prezentirani podražaj. U druge dvije serije nećete davati procjene već je zadatak samo što brže reagirati na pojedini prezentirani podražaj. Na koncu ću Vas zamoliti da ponovno ispunite upitnik trenutne anksioznosti, nakon čega ćemo završiti s testiranjem.'

3.5.2.2. Drugi dolazak - eksperimentalna skupina 1 (samo očekivanja)

U prvoj eksperimentalnoj skupini u drugom dolasku na red je došla manipulacija kojom se željelo inducirati placebo učinak. U ovoj eksperimentalnoj skupini to je bilo učinjeno davanjem specifične verbalne upute sudionicima uz apliciranje kreme na mjesto podraživanja, a koja se odnosila na opis analgetskog učinka kreme. Drugi se dolazak i u ovoj skupini sastojao od dvije faze testiranja, kako bi postupak bio istovjetan u svim skupinama. Naime, u drugoj eksperimentalnoj skupini u fazi 1 planiran je postupak uvjetovanja, pa iz tog razloga postoje ukupno dvije faze u svim skupinama. Sudionicima je u obje faze mjerenja prije početka zadavanja električnih podražaja rečeno da će se s testiranjem krenuti 15 minuta nakon apliciranja kreme, budući da je potrebno određeno vrijeme kako bi krema počela djelovati. Postupak prezentiranja podražaja u obje faze bio je istovjetan kao i u kontrolnoj skupini, s jedinom razlikom u primjeni manipulacije verbalnom uputom u ovoj skupini. Rezultati testiranja iz druge faze poslužili su kao kriterijska mjera za zaključivanje o postojanju placebo učinka, a o čemu će govoriti razlike u zavisnim varijablama prema kontrolnoj skupini, odnosno razlike u veličini učinka prema drugoj eksperimentalnoj skupini. Niže su navedene upute koje su davane sudionicima u pojedinim fazama mjerenja.

Uputa sudionicima - faza 1:

'Ispitivanje u kojem ćete sudjelovati provodi se za potrebe izrade doktorske disertacije. Cilj istraživanja je testirati efikasnost nove analgetske kreme na našem tržištu u ublažavanju boli. Za ovu se kremu kod sportskih ozljeda u stranim zemljama pokazalo kako je djelotvornija i ima brže djelovanje na smanjenje boli od kod nas do sada najčešće korištenih krema i gelova za ublažavanje boli. Naš je cilj testirati kremu u eksperimentalnim uvjetima i provjeriti njeno djelovanje na usko lokaliziranoj boli. Kremu ću nanijeti na mjesto podraživanja, pri čemu ćemo pričekati 15 minuta

s početkom ispitivanja, kako bi krema počela djelovati. Za to vrijeme molit ću Vas da ponovno ispunite kratki upitnik trenutne anksioznosti i upitnik trenutnog zdravstvenog stanja, pri čemu pokušajte biti što iskreniji u davanju odgovora.'

'Zadatak će biti jednak kao i prilikom prvog dolaska. Bit će vam zadan niz električnih podražaja različitih intenziteta, a vaš zadatak bit će čim osjetite električni podražaj što brže možete reagirati pritiskom na odgovarajući gumb. Podražaji će prvotno biti prezentirani u nizovima od po 3 podražaja iste jačine. Potom ćete nakon svakog prezentiranog niza procijeniti intenzitet doživljene boli na skali od 1 (najmanja bol) do 30 (neizdrživa bol) te procijeniti doživljaj neugode uslijed podraživanja na skali od 0 (bez neugode) do 10 (izrazito neugodno). Svoje ćete procjene izgovarati naglas kako bismo ih mogli zabilježiti. Prije prezentacije svakog pojedinog podražaja bit će vam prezentiran upozoravajući znak koji će upućivati na to da će uskoro biti prezentiran bolni podražaj.'

'U naredne dvije serije podraživanja nećete davati subjektivne procjene jačine podražaja i doživljene neugode, već je vaš zadatak nakon prezentiranja svakog pojedinog podražaja, što brže možete pritisnuti odgovarajući gumb. Po završetku ćemo ponovno nanijeti kremu pa napraviti stanku od 15 minuta, a potom nastaviti s istraživanjem'

Uputa sudionicima – faza 2:

'Slijedit ćemo ponovno isti postupak. U prve dvije serije podražaji su prezentirani u sekvencama po tri podražaja jednake jačine, a vaš zadatak je procijeniti njihovu jačinu i neugodu na pripadajućim skalama. Pri tome i dalje trebate što brže reagirati na svaki prezentirani podražaj. U druge dvije serije nećete davati procjene već je zadatak samo što brže reagirati na pojedini prezentirani podražaj. Na koncu ću Vas zamoliti da ponovno ispunite upitnik trenutne anksioznosti, nakon čega ćemo završiti s testiranjem.'

3.5.2.3. Drugi dolazak - eksperimentalna skupina 2 (očekivanja i uvjetovanje)

U drugoj eksperimentalnoj skupini primijenjen je jednak postupak kao i u prvoj eksperimentalnoj skupini, a jedina (ali važna) razlika bila je u tome da je u prvoj fazi mjerenja

provedeno prikriveno smanjenje jačine prezentiranih podražaja uz primjenu kreme na mjesto podraživanja. Na ovaj način se pokušalo inducirati placebo učinak na dva načina, davanjem specifične upute (kao eksperimentalna skupina 1) i procesom uvjetovanja. Proces uvjetovanja ovdje se odnosi na uparivanje prisutnosti tj. primjene kreme i smanjenja jačine podraživanja. Bit ove dodatne manipulacije očituje se u tome da sudionici stvarno osjete manju jačinu osjeta boli jer se sudionicima daju slabiji podražaji, a krema je prisutna pa oni taj smanjeni doživljaj povezuju s prisutnošću kreme (dakle, *krema ima učinka!*). Pri tome treba samo ponoviti da sudionici ne znaju da je eksperimentator davao podražaje koji su slabije jačine. Ovakav dodatni način manipulacije odabran je zato što je pored davanja specifične upute o efikasnosti tretmana ovo jedan od najučinkovitijih postupaka u pojavi placebo učinka (davanje verbalne upute i uvjetovanje).

4. ANALIZA REZULTATA

Za statističku analizu rezultata koristio se statistički program SPSS® Statistics verzija 23.0. Za vrijeme reakcije iz analize su izuzete sve vrijednosti niže od 100 *ms* i veće od 450 *ms* (manje od 1 % podataka po sudioniku), budući da se može na temelju uobičajenih podataka (npr. Ivanec, 2002) pouzdano zaključiti da se reakcije izvan tog raspona mogu smatrati onima koje ne odražavaju procese jednostavne senzomotorne reakcije. Vrijeme reakcije ispod 100 *ms* jednostavno nije moguće, a veće od 400 *ms* u pravilu su posljedica „zakašnjele“ odluke o reakciji koje su redovito posljedica smanjenje koncentracije na zadatak. Prije provedbe statističkih analiza provjerena je normalnost distribucije rezultata zavisnih varijabli te korištenih upitničkih mjera. Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilk testom (Prilog 8 i Prilog 9). Pokazalo se da se za većinu zavisnih varijabli rezultati u pojedinim skupinama prije i poslije manipulacije normalno distribuiraju, izuzev vremena reakcije u dvjema eksperimentalnim skupinama prije manipulacije (Prilog 8) te vremena i snage reakcije poslije manipulacije u skupini kojoj su očekivanja inducirana procesom uvjetovanja i davanjem specifične upute (Prilog 9), gdje je distribucija bila pozitivno asimetrična. Ovakvi asimetrični rezultati nisu neobični kada je riječ o mjerenju jednostavnog vremena reakcije, jer su u takvom slučaju distribucije redovito blago pozitivno asimetrične (Luce, 1986). Analiza varijance je robustan statistički postupak i nije previše osjetljiv na blago odstupanje rezultata od normalne distribucije (Gamst i sur., 2008). Petz i sur. (2012) navode da su simulacije pokazale kako preduvjeti za korištenje parametrijske statistike „mogu biti u nekoj mjeri (ne prevelikoj) prekršeni, ako su uzorci jednake ili slične veličine i ako su populacije međusobno slične u odstupanju od normalne raspodjele“ (str. 243). Stoga su u analizama rezultata primijenjeni parametrijski statistički postupci.

4.1. Provjera ujednačenosti skupina po relevantnim varijablama

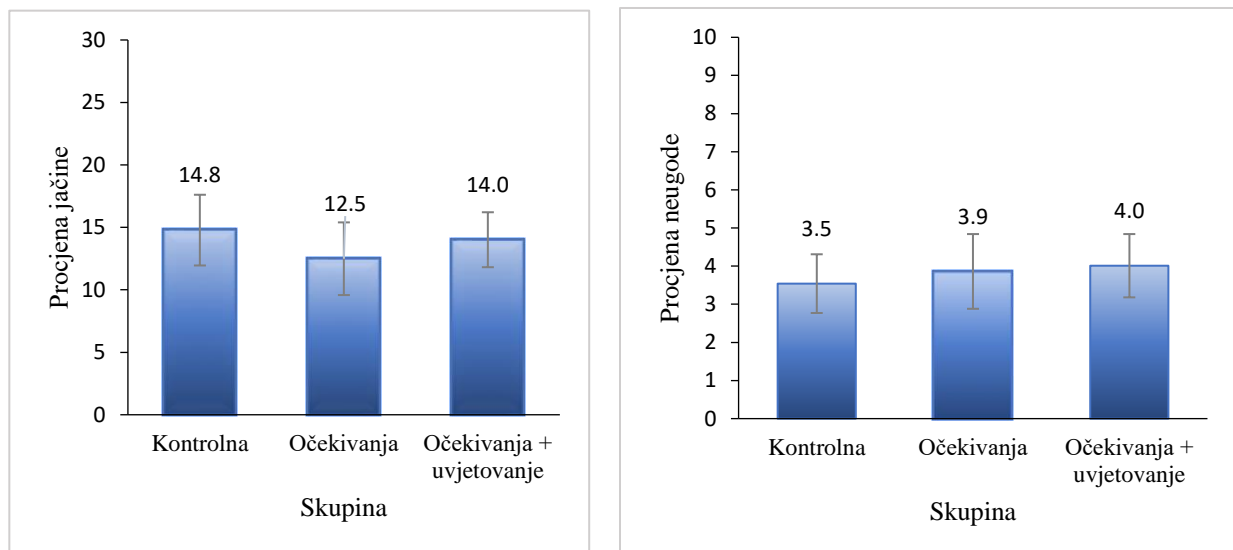
Kako bi se kontrolirala unutarnja valjanost u nacrtu istraživanja bilo je važno da sve skupine prije manipulacije u eksperimentalnim skupinama budu izjednačene prema svim

relevantnim mjerama. Jedino je u tom slučaju moguće eventualne učinke eksperimentalne manipulacije pripisati toj manipulaciji, a ne apriornim razlikama između skupina. Kako bi se provjerilo jesu li sve tri skupine sudionika inicijalno bile ujednačene provedeno je testiranje jednosmjernom analizom varijance. Provjerena je razlika u općoj bolnoj osjetljivosti, tj. u procjenama jačine boli i neugode. Nadalje, provjerena je i razlika u inicijalnoj brzini reakcije ali i snazi reakcije. Dodatno je provjerena ujednačenost skupina po relevantnim mjerama prikupljenim upitnički, tj. crtama ličnosti, općoj bolnoj osjetljivosti, sklonosti katastrofiranju boli, anksioznosti kao stanju i kao crti ličnosti te neuroticizmu. Inicijalna ujednačenost skupina osnova je za testiranje placebo učinka u eksperimentalnim skupinama nakon manipulacije, u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj nije provedena nikakva manipulacija.

Pokazalo se da ne postoje statistički značajne razlike između skupina u procjenama jačine podražaja ($F(2,65) = 0.723, p = .489, \eta_p^2 = 0.022$) i procjenama doživljene neugode ($F(2,65) = 0.297, p = .744, \eta_p^2 = 0.009$) (Slika 8).

Slika 8

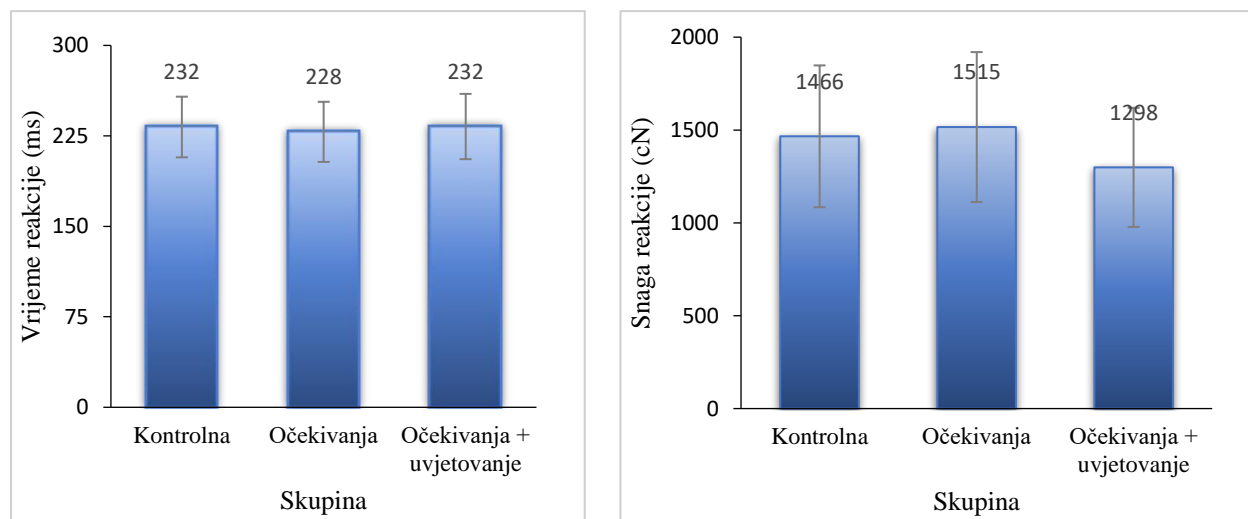
Procjene jačine i neugode doživljene boli za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju prije manipulacije, kako bi se provjerilo jesu li skupine inicijalno ujednačene.



Razlike između pojedinih skupina se nisu pokazale statistički značajnim niti u vremenu ($F(2,65) = 0.034, p = .967, \eta_p^2 = 0.001$) i snazi reakcije ($F(2,65) = 0.376, p = .688, \eta_p^2 = 0.011$) (Slika 9). Sve navedeno ukazuje da su skupine bile inicijalno izjednačene po pitanju svih zavisnih varijabli.

Slika 9

Vrijeme (ms) i snaga (cN) reakcije za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju prije manipulacije, kako bi se provjerilo jesu li skupine inicijalno ujednačene.



Dodatno je provjereno je li se skupine razlikuju u subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli te vremenu i snazi reakcije po pojedinim razinama jačine podražaja korištenim u istraživanju. Pokazalo se da su, gledajući i pojedinačne jačine podražaja, skupine bile inicijalno ujednačene (Prilog 10 i Prilog 11).

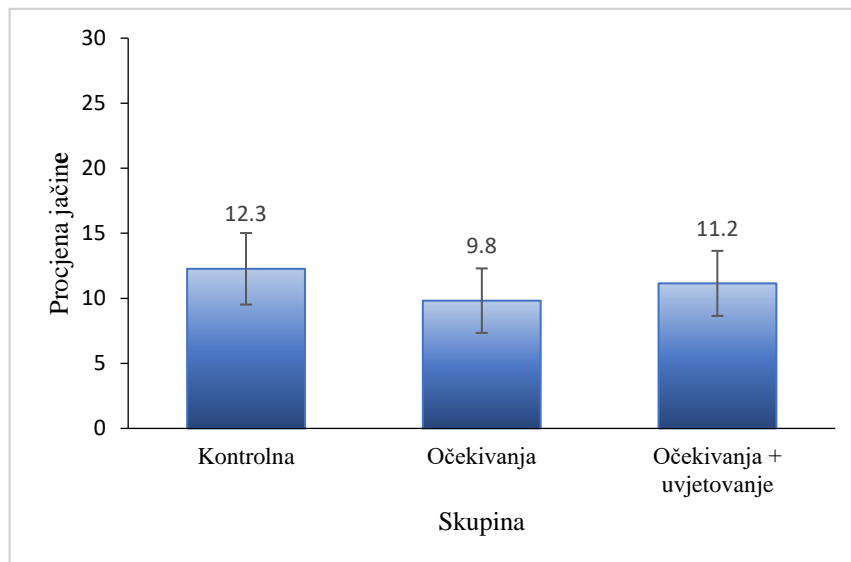
Razlike između skupina su provjerene i za druge ispitivane varijable, gdje se pokazalo da su skupine bile ujednačene i po pitanju učestalosti korištenja analgetika, anksioznosti kao stanja i crte ličnosti, opće bolne osjetljivosti, sklonosti katastrofiranju boli te razine neuroticizma (Prilog 12).

4.2. Placebo učinak i subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli

O postojanju placebo učinka može se zaključivati na temelju usporedbe razlika u subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli u završnom kriterijskom mjerenju (nakon manipulacije u eksperimentalnim skupinama, faza 2) između eksperimentalnih skupina kod kojih je provedena manipulacija i kontrolne skupine bez ikakvog tretmana. Pri tome su analizirane razlike u prosječnim procjenama jačine i neugode doživljene boli, bez obzira na pojedinu jačinu podražaja. Odnosno, bruto rezultat činila je prosječna vrijednost procjena za četiri razine jačine podražaja, budući da nije utvrđena interakcija jačine podražaja i manipulacije (skupine). Bilo koja statistički značajna razlika između eksperimentalnih skupina u odnosu na kontrolnu, u smjeru da su procjene jačine i neugode doživljene boli niže u eksperimentalnoj skupini, ukazivala bi na placebo učinak. U tu svrhu provedena je jednosmjerna analiza varijance. Dodatno je, na temelju ranijih istraživanja opisanih u uvodu, pretpostavljeno da će placebo učinak biti izraženiji u eksperimentalnoj skupini u kojoj je placebo induciran i procesom uvjetovanja i davanjem specifične upute, nego u skupini gdje je placebo induciran samo davanjem specifične upute sudionicima.

Slika 10

Procjene jačine podražaja za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju nakon manipulacije, kako bi se testirao placebo učinak.

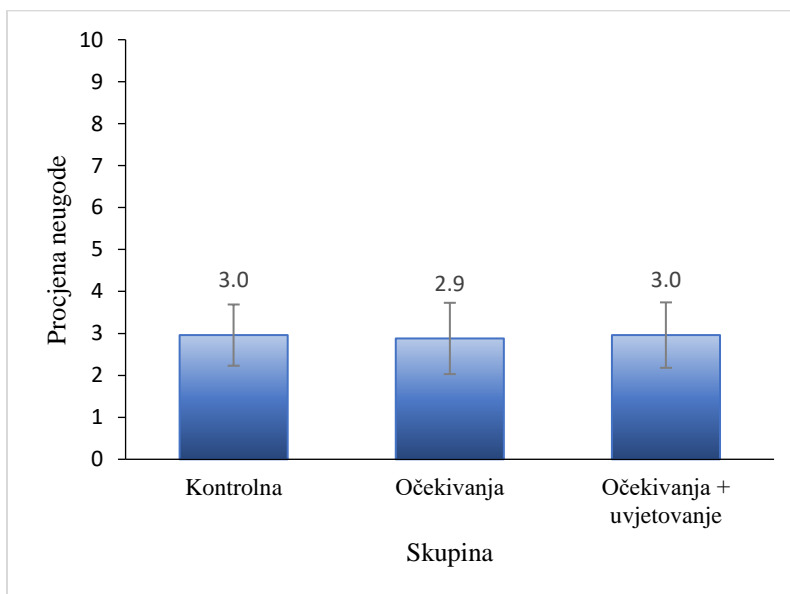


Jednosmjernom analizom varijance, suprotno pretpostavci, nisu utvrđene statistički značajne razlike u procjenama jačine između pojedinih skupina u kriterijskom mjerenju, odnosno nakon provedene manipulacije u eksperimentalnim skupinama ($F(2,61) = 0.819$, $p = .446$, $\eta_p^2 = 0.026$). Rezultati jasno pokazuju da placebo učinka nakon provedene manipulacije u eksperimentalnim skupinama nema. Ista analiza provedena po pojedinačnim jačinama podražaja pokazala je jednake ishode, niti u jednom slučaju razlike nisu bile statistički značajne (vidi Prilog 13).

Budući da je preporuka da se jačina i neugoda doživljene boli razmatraju kao zasebne dimenzije, jednosmjernom analizom varijance provjereno je hoće li se placebo učinak pokazati na subjektivnim procjenama neugode. Pri tome su testirane razlike u subjektivnim procjenama neugode doživljene boli u kriterijskom mjerenju (nakon provedene manipulacije) između eksperimentalnih i kontrolne skupine.

Slika 11

Procjene neugode doživljene boli za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju nakon manipulacije, kako bi se testirao placebo učinak.



Nisu utvrđene statistički značajne razlike u procjenama neugode doživljene boli između pojedinih skupina, odnosno niti za varijablu procjene neugode nije se pokazao placebo učinak

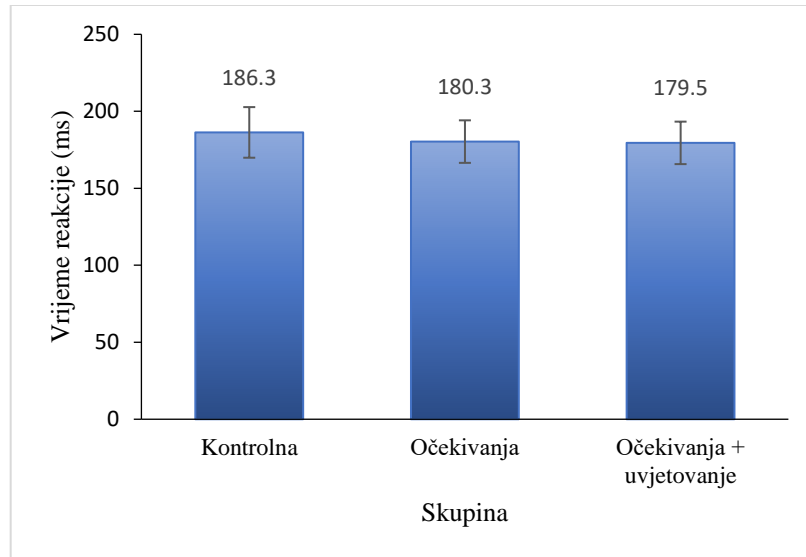
($F(2,61) = 0.010$, $p = .990$, $\eta_p^2 = 0.0001$). Razlike u procjenama doživljene neugode se nisu pokazale statistički značajnim niti za pojedine razine jačine podražaja, čime se dodatno potvrdilo da niti za različite jačine podražaja nije došlo do očekivanog placebo učinka u eksperimentalnim skupinama (vidi Prilog 14).

4.3. Placebo učinak i objektivne mjere vremena i snage reakcije

Iako se, suprotno očekivanjima, placebo učinak nije pokazao na subjektivnim mjerama, trend rezultata za subjektivne procjene jačine ukazivao je na mogući placebo učinak, iako razlike nisu bile statistički značajne. Kada je o objektivnim mjerama vremena i snage reakcije riječ, očekivalo se da će u zadnjem, kriterijskom mjerenju (nakon manipulacije u eksperimentalnim skupinama) vrijeme reakcije biti dulje, a snaga reakcije manja u eksperimentalnim skupinama u odnosu na kontrolnu skupinu, što bi bilo indikator postojanja placebo učinka na ovim mjerama. Budući da se placebo učinak nije pokazao na subjektivnim mjerama, opravdano je bilo za očekivati je da se neće pokazati niti na objektivnim. Svejedno je jednosmjernom analizom varijance provjereno je li na objektivnim mjerama vremena i snage reakcije postoji trend rezultata koji bi upućivao na potencijalni placebo učinak. Istraživanjem je dodatno pretpostavljeno da će placebo učinak biti veći u eksperimentalnoj skupini u kojoj je placebo induciran i procesom uvjetovanja i davanjem specifične upute, nego u skupini gdje je placebo induciran samo davanjem specifične upute sudionicima. To znači da bi vrijeme reakcije trebalo biti sporije, a snaga reakcije manja, u eksperimentalnoj skupini u kojoj je placebo učinak induciran i davanjem specifične upute i procesom uvjetovanja, u odnosu na kontrolnu skupinu bez ikakve manipulacije.

Slika 12

Vrijeme reakcije (ms) na bolne podražaje za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju nakon manipulacije, kako bi se testirao placebo učinak.

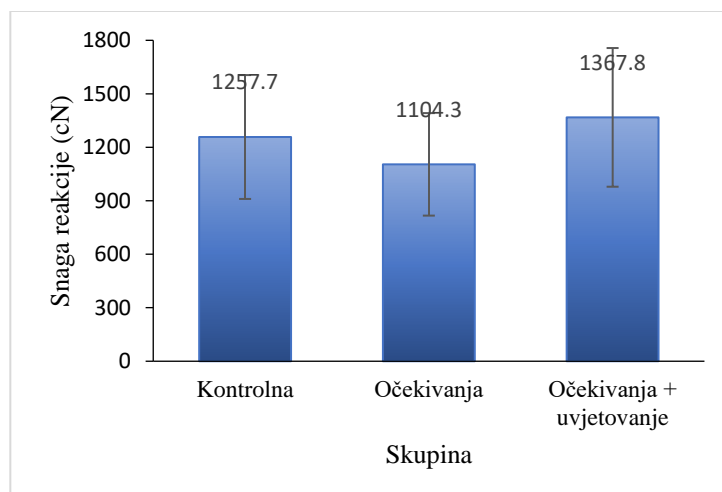


Jednosmjernom analizom varijance, suprotno pretpostavci, nisu utvrđene statistički značajne razlike u vremenu reakcije između pojedinih skupina u kriterijskom mjerenju, odnosno nakon provedene manipulacije u eksperimentalnim skupinama ($F(2,61) = 0.246$, $p = .782$, $\eta_p^2 = 0.007$). Razlike se nisu pokazale statistički značajnim niti za pojedine razine jačine podražaja, čime se dodatno potvrdilo da niti za različite jačine podražaja nije došlo do očekivanog placebo učinka u eksperimentalnim skupinama kada je u pitanju vrijeme reakcije (Prilog 15).

Jednosmjernom analizom varijance provjereno je i postoje li razlike u mjerama snage reakcije u kriterijskom mjerenju između pojedinih skupina, a prosječne vrijednosti snage reakcije u pojedinim skupinama prikazane su na Slici 13.

Slika 13

Snaga reakcije (cN) na bolne podražaje za pojedine skupine, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti, u mjerenju nakon manipulacije, kako bi se testirao placebo učinak



Nisu utvrđene statistički značajne razlike u snazi reakcije između pojedinih skupina, odnosno niti za varijablu snage reakcije nije se pokazao placebo učinak ($F(2,61) = 0.528, p = .593, \eta_p^2 = 0.017$). Na Slici 13 vidljivo je da je snaga reakcije bila najveća za skupinu u kojoj su očekivanja inducirana i specifičnom uputom i procesom uvjetovanja, a najmanja u skupini gdje su očekivanja inducirana samo uputom – no razlike se nisu pokazale statistički značajnim. Razlike u snazi reakcije se nisu pokazale statistički značajnim niti za pojedine razine jačine podražaja, čime se dodatno potvrdilo da niti za različite jačine podražaja nije došlo do očekivanog placebo učinka u eksperimentalnim skupinama (Prilog 16).

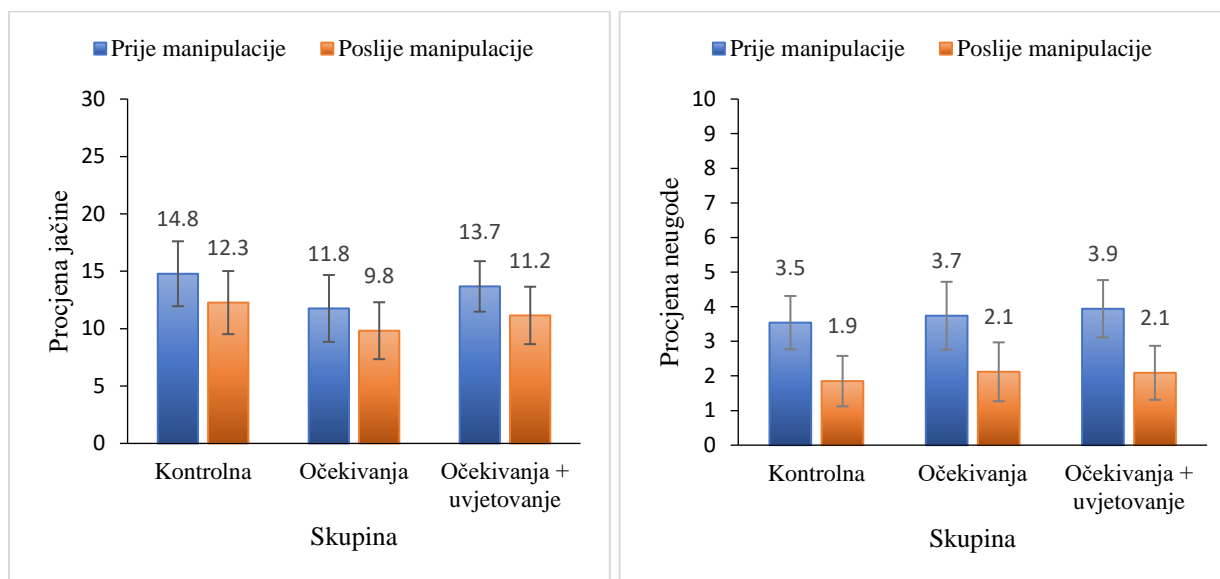
4.4. Usporedba subjektivnih procjena prije i poslije manipulacije

Iako se placebo učinak nije pokazao niti na subjektivnim niti na objektivnim mjerama uspoređujući rezultate nakon provedene manipulacije između eksperimentalnih i kontrolne skupine, provedene su dodatne analize usporedbe zavisnih varijabli između prvog i zadnjeg, kriterijskog mjerenja (nakon manipulacije) u pojedinim skupinama. Time se željelo provjeriti je li u pojedinim skupinama bilo razlika u kriterijskom mjerenju u odnosu na prvo mjerenje, a što bi dalo dodatni doprinos u interpretaciji rezultata. Prosječne procjene jačine i neugode doživljene boli

u inicijalnom mjerenju (dolazak 1) i mjerenju nakon provedene manipulacije u eksperimentalnim skupinama (dolazak 2 – faza 2) prikazane su na Slici 14.

Slika 14

Procjene jačine podražaja i neugode doživljene boli u pojedinim skupinama, prije i poslije manipulacije u eksperimentalnim skupinama, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti.



Dvosmjernom analizom varijance za varijablu procjene jačine doživljene boli utvrđen je statistički značajan efekt redoslijeda mjerenja, dok se efekt skupine te interakcija nisu pokazali statistički značajnim (Tablica 2). Pri tome je veličina učinka redoslijeda mjerenja srednja (prema Levine i Hullet, 2002), odnosno redoslijed mjerenja ima umjeren utjecaj na subjektivne procjene jačine boli.

I u slučaju procjena neugode doživljene boli efekt redoslijeda mjerenja se pokazao statistički značajnim, uz srednju veličinu učinka, dok se efekt skupine te interakcija nisu pokazali statistički značajnim (Tablica 2).

Tablica 2

Testiranje efekata redoslijeda mjerenja i eksperimentalne manipulacije za varijable procjena jačine podražaja i neugode doživljene boli dvosmjernom analizom varijance.

| | | <i>F</i> | <i>p</i> | η^2_p |
|-------------------------|----------------------------|----------|----------|------------|
| <i>Procjene jačine</i> | <i>Zavisni dio nacrt</i> | | | |
| | Mjerenje | 20.464 | <.001 | 0.251 |
| | Mjerenje x skupina | 0.132 | .877 | 0.004 |
| | <i>Nezavisni dio nacrt</i> | | | |
| | Skupina | 1,160 | .320 | 0.037 |
| <i>Procjene neugode</i> | <i>Zavisni dio nacrt</i> | | | |
| | Mjerenje | 23.679 | <.001 | 0.280 |
| | Mjerenje x skupina | 0.535 | .588 | 0.017 |
| | <i>Nezavisni dio nacrt</i> | | | |
| | Skupina | 0.071 | .932 | 0.002 |

Očekivano, dobivene su statistički značajne razlike u procjenama jačine boli u mjerenjima prije i poslije provedene manipulacije. Kako bi se provjerilo u kojim sve skupinama postoje razlike u procjenama jačine između inicijalnog i završnog mjerenja, provedeno je post hoc testiranje t-testom uz Bonferroni korekciju ($p = .0167$). Razlike su se pokazale statistički značajnim za obje eksperimentalne skupine, očekivanja ($t(18) = 2.902, p = .010$), očekivanja i uvjetovanje ($t(22) = 3.011, p = .006$), pri čemu su u obje skupine procjene jačine bile niže u zadnjem, kriterijskom mjerenju u odnosu na inicijalno mjerenje. U kontrolnoj skupini razlike u procjenama jačine između kriterijskog i inicijalnog mjerenja nisu se pokazale statistički značajnim ($t(21) = 2.374, p = .027$).

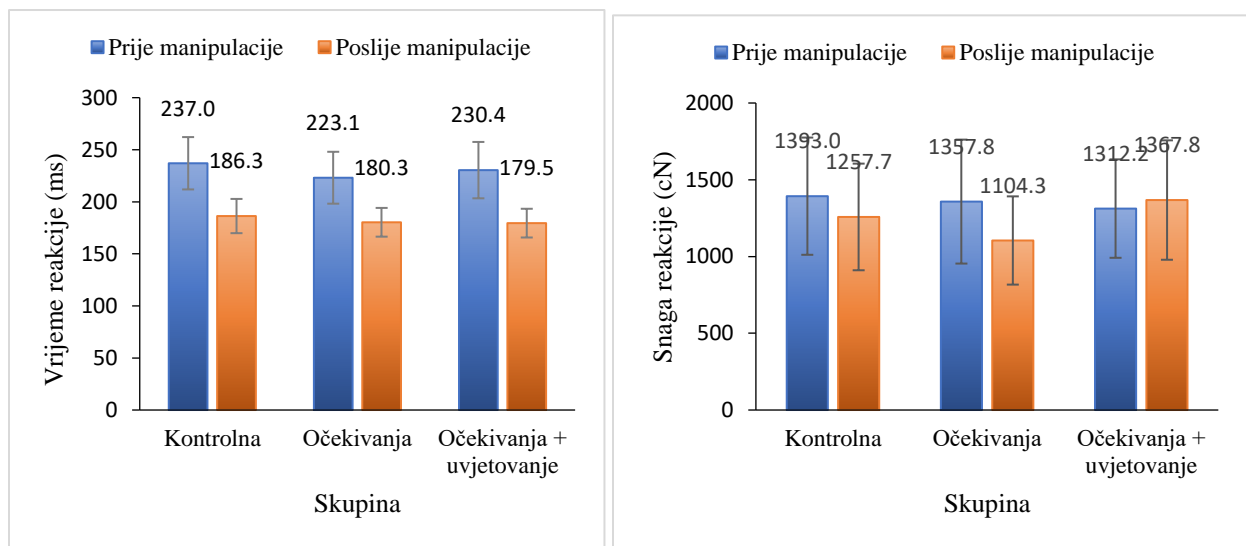
Kako bi se provjerilo u kojim sve skupinama postoje razlike u procjenama neugode između inicijalnog i kriterijskog mjerenja, također je provedeno post hoc testiranje t-testom uz Bonferroni korekciju ($p = .0167$). Razlike se nisu pokazale značajnim za kontrolnu skupinu ($t(21) = 1.843, p = .079$), dok su bile značajne za skupine samo očekivanja ($t(18) = 3.156, p = .005$) te očekivanja uz uvjetovanje ($t(22) = 3.717, p = .001$), pri čemu su procjene neugode u objema eksperimentalnim skupinama bile niže u kriterijskom mjerenju u odnosu na inicijalno mjerenje.

4.5. Usporedba objektivnih mjera prije i poslije manipulacije

Provjerene su i razlike u objektivnim parametrima vremena i snage reakcije između inicijalnog i završnog, kriterijskog mjerenja u pojedinim skupinama. Prosječne vrijednosti vremena reakcije prikazane su na Slici 15.

Slika 15

Vrijeme (ms) i snaga (cN) reakcije u pojedinim skupinama, prije i poslije manipulacije u eksperimentalnim skupinama, izražene kao prosječna vrijednost i 95 % raspon pouzdanosti.



Kada je o snazi reakcije riječ, nisu utvrđeni značajni efekti niti redoslijeda mjerenja niti skupine, kao niti interakcija navedenih varijabli (Tablica 3), a prosječne vrijednosti snage reakcije u pojedinim skupinama za oba mjerenja prikazane su na Slici 15. Za varijablu vremena reakcije efekt redoslijeda mjerenja se pokazao statistički značajnim, dok se efekt skupine te interakcija nisu pokazali statistički značajnim (Tablica 4).

Tablica 3

Testiranje efekata redoslijeda mjerenja i eksperimentalne manipulacije za varijable vremena i snage reakcije, dvosmjernom analizom varijance.

| | | <i>F</i> | <i>p</i> | η^2_p |
|------------------|-----------------------------|----------|----------|------------|
| Vrijeme reakcije | <i>Zavisni dio nacрта</i> | | | |
| | Mjerenje | 67.440 | <.001 | 0.525 |
| | Mjerenje x skupina | 0.199 | .820 | 0.005 |
| | <i>Nezavisni dio nacрта</i> | | | |
| | Skupina | 0.239 | .789 | 0.006 |
| Snaga reakcije | <i>Zavisni dio nacрта</i> | | | |
| | Mjerenje | 1.297 | .259 | 0.037 |
| | Mjerenje x skupina | 0.854 | .431 | 0.031 |
| | <i>Nezavisni dio nacрта</i> | | | |
| | Skupina | 0.126 | .882 | 0.005 |

Kako bi se provjerilo u kojim sve skupinama postoje razlike u vremenu reakcije između inicijalnog i kriterijskog mjerenja, provedeno je post hoc testiranje t-testom uz Bonferroni korekciju. Razlike su se pokazale značajnim za sve pojedine skupine; kontrolna ($t(21) = 6.685, p < .001$), očekivanja ($t(18) = 3.623, p = .002$), očekivanja + uvjetovanje ($t(22) = 4.716, p < .001$), pri čemu je, suprotno očekivanjima, vrijeme reakcije u svim skupinama bilo manje u kriterijskom mjerenju u odnosu na inicijalno mjerenje.

5. RASPRAVA

Osnovna ideja ovog istraživanja bila je provjeriti jesu li karakteristike jednostavne motoričke reakcije potencijalni objektivni indikator placebo učinka. Ako bi se tako pokazalo, to bi imalo značajne posljedice u njegovom razumijevanju. Primarno se placebo učinak, u istraživanjima u području boli, izražava kroz subjektivne procjene jačine i/ ili neugode doživljene boli. Te mjere mogu biti opterećene specifičnim odnosom sudionika i eksperimentatora te pacijenta i terapeuta, kao i samog konteksta istraživanja, što sve može imati učinka na stvaranje specifičnih očekivanja (kognitivnu komponentu) koja se mogu povezivati i sa socijalnim ponašanjem, a onda posljedično i s pristranošću u davanju verbalnih odgovora. S druge strane, ako je kod placebo učinka riječ o promjenama koje se događaju u ranom nociceptivnom procesu, one bi se očitovale i na objektivnim bihevioralnim mjerama kao što su vrijeme i snaga reakcije. Iako je ranijim istraživanjima utvrđena poprilično jasna biološka osnova placebo učinka, nije u potpunosti jasno je li kod placebo učinka do promjena dolazi već u ranim fazama nociceptivne obrade informacija, ili je pak riječ o procesima koji su više povezani s kasnijim fazama obrade informacija, a manje s promjenama u ranim fazama nocicepcije. Ako bi se pokazalo da objektivne mjere pokazuju isti/ drugačiji učinak i trend rezultata za razliku od subjektivnih procjena, to bi moglo ukazivati na to da su subjektivne procjene ponekad i pod utjecajem nekih drugih procesa koji nisu usko vezani uz rano procesiranje jačine osjeta.

5.1. Subjektivne i objektivne mjere placebo učinka

Problem ovog istraživanja bio je ispitati razlike u subjektivnim procjenama jačine i neugode doživljene boli te snazi reakcije i vremenu reakcije na bolne podražaje, kao objektivnim mjerama, između dviju eksperimentalnih skupina u kojima je provedena placebo manipulacija s jedne strane i kontrolne skupine bez ikakvog tretmana, s druge strane. Rezultati jednosmjerne analize varijance su pokazali da ne postoje statistički značajne razlike između skupina u inicijalnom mjerenju po pitanju mjera zavisnih varijabli te dodatnih mjera karakteristika ličnosti, a za koje se pokazalo da su dobri korelati doživljaja boli kod sudionika. Time su stvoreni preduvjeti za zaključivanje o postojanju placebo učinka usporedbom mjera zavisnih varijabli između

eksperimentalnih i kontrolne skupine u kriterijskom mjerenju, nakon provedene manipulacije u eksperimentalnim skupinama.

Suprotno osnovnoj hipotezi istraživanja, nisu utvrđene statistički značajne razlike u procjenama jačine i neugode doživljene boli između eksperimentalnih i kontrolne skupine u kriterijskom mjerenju. Drugim riječima, usprkos provedenoj manipulaciji induciranja očekivanja verbalnom uputom u jednoj skupini te kombinacijom procesa uvjetovanja i primjene verbalne upute, u drugoj skupini, niti u jednoj skupini nije se pokazao placebo učinak. Kada su provjerene razlike za pojedine razine jačine podražaja korištene u istraživanju, niti tada se placebo učinak nije pokazao. Ovom se dodatnom analizom željelo provjeriti je li jačina podražaja u interakciji s pojavom placebo učinka. Naime, preporuka je da se, kako bi se pokazao placebo učinak, u istraživanje uključe sudionici s procjenama boli od barem 3 ili 4 na skali od 0 do 10 (Dworkin i sur., 2010). Kada se promotre prosječne procjene neugode doživljene boli u pojedinim skupinama (Slika 11) vidljivo je da za sve skupine iznosi u prosjeku 3 (na skali od 0 do 10). Budući da se placebo učinak nije pokazao niti na dvije veće jačine podražaja, to upućuje da pojava placebo učinka vjerojatno nije bila uvjetovana odabranim jačinama podražaja. Četiri jačine podražaja odabrane su na osnovi predispozicija, a u glavnom ispitivanju samo je jedna sudionica odustala od testiranja zbog prevelikog osjećaja neugode prilikom prezentiranja bolnih podražaja. Odabir većih jačina podražaja možda bi povećao vjerojatnost da se placebo učinak ostvari, no potencijalno bi povećao i vjerojatnost odustajanja sudionika od sudjelovanja u istraživanju.

Nisu rijetka istraživanja u kojima se placebo učinak, usprkos manipulaciji, nije pokazao. Liječnik Beecher koji je proveo jedno od prvih sistematskih pregleda istraživanja placebo učinka, pokazao je da se od prikazanih 14 istraživanja u samo jednom koristila kontrolna skupina te da se u tom istraživanju nisu pokazale statistički značajne razlike između kontrolne i tretmanskog skupina (Beecher, 1955). U preostalim 13 eksperimenata u kojima se pokazao placebo učinak, nije se koristila kontrolna skupina, već se o postojanju placebo učinka zaključivalo na osnovi zavisnih mjera prije i poslije provedene manipulacije. Osnovni nedostatak zaključivanja o postojanju placebo učinka na temelju takve metodologije jeste narušenost unutarnje valjanosti zbog moguće regresije prema prosjeku, spontanog oporavaka ili pak Hawthorne efekta, udovoljavanja zahtjevima eksperimentatora. Potrebno je stoga u ovakvim istraživanjima imati kontrolnu skupinu bez ikakvog tretmana kako bismo bili sigurniji da je upravo placebo tvar dovela do promjena u zavisnim varijablama nakon placebo manipulacije. Kada su napravljene analize razlika u

procjenama jačine i neugode doživljene boli prije i poslije provedene manipulacije, razlike su bile značajne u eksperimentalnim skupinama dok u kontrolnoj skupini nisu bile statistički značajne. Neki bi možda na osnovi samo ovih rezultata (pogrešno) zaključili da je došlo do placebo učinka u eksperimentalnim skupinama, dok se u kontrolnoj skupini nikakav učinak nije pokazao. Naime, ovakvim zaključivanjem nije moguće jasno razlučiti je li placebo doveo do promjena u doživljaju boli ili pak neki drugi faktori poput spontanog oporavka i regresije prema prosjeku.

Hrobjattsson i Gortzsche svojom su meta-analizom na 114 istraživanja (2001) te dodatnih 44 istraživanja (2004), pokazali da se placebo učinak pojavio samo u istraživanjima koja su koristila kontinuirane subjektivne procjene i to u istraživanjima koja su prvenstveno uključivala mjerenje doživljaja boli. Za mjere koje su se temeljile na procjenama opažaća, te dihotomnim varijablama nije se placebo učinak pokazao značajnim. Njihova je meta-analiza potaknula lavinu istraživanja placebo učinka koja su se provodila s ciljem provjeriti je li placebo učinak stvaran ili je pak rezultat metodoloških propusta, poput učinka statističke regresije, spontanog oporavka, nedovoljne kontrole u nacrtu istraživanja ili pak nečeg trećeg. Neka od ranijih istraživanja pokazala su da se korištenjem procesa kondicioniranja ne ostvaruje placebo učinak (Flatén i sur., 2018; Rhudy i sur., 2018). Dok su druga pokazala da niti korištenje specifičnih uputa ne dovodi do placebo učinka (Roelofs i sur., 2000; Vambheim i sur., 2021). Odnosno, neovisno o vrsti placebo manipulacije postoje objavljeni radovi u kojima se placebo učinak nije pokazao.

Kada je o objektivnim mjerama riječ, hipotezom je pretpostavljeno da će nakon primjene placeba u eksperimentalnim skupinama vrijeme reakcije biti sporije, a snaga reakcije manja, u odnosu na kontrolnu skupinu. Budući da se placebo učinak nije pokazao na subjektivnim mjerama, razumno je bilo pretpostaviti da se neće pokazati niti na objektivnim mjerama vremena i snage reakcije, što su rezultati i pokazali. Tako nažalost ovo istraživanje nije dalo očekivani doprinos rasvjetljavanju mehanizama u osnovi placebo učinka, a o kojima bi se zaključivalo na temelju objektivnih mjera. Ne postojanje placebo učinka u ovom istraživanju može biti posljedica većeg broja čimbenika, od metodoloških do konceptualnih, a u nastavku će biti pobrojani neki od njih.

5.2. Mogući razlozi ne ostvarivanja placebo učinka

Jedan od mogućih nedostataka može biti nedovoljna snaga istraživanja. Od potrebnih minimalno 35 sudionika u skupini kojoj su očekivanja inducirana samo specifičnom uputom, te 27 sudionika u skupini kojoj su očekivanja inducirana i uvjetovanjem i uputom, u istraživanju je sudjelovalo po 22 sudionika u kontrolnoj skupini i skupini samo očekivanja, a 24 njih u skupini kojoj su očekivanja inducirana i verbalnom uputom i kombinacijom upute i procesa uvjetovanja. Dakle, veličina uzorka u ovom istraživanju bila je nedovoljna kako bi se ostvarila željena snaga istraživanja te pokazao placebo učinak one veličine koja je uzeta kao referentna iz meta analiza. Ipak, na temelju dobivenih rezultata može se dosta jasno zaključiti da pomanjkanje statističke snage nije nikako bio dominantni razlog da se placebo učinak nije mogao statistički detektirati u ovom istraživanju. Prosječne razlike na kriterijskim mjerama između skupina bile su male i u apsolutnim vrijednostima. Stoga te razlike ne bi postale statistički značajne niti uz značajno veću veličinu uzorka sudionika.

Prilikom odabira sudionika pazilo se da u istraživanje budu uključeni oni sudionici za koje postoji najmanja mogućnost da posumnjaju u placebo manipulaciju. Tako su studenti viših godina studija psihologije bili isključeni iz istraživanja. Ipak, nije se ispitalo koliko su studenti Zdravstvenog veleučilišta, koji čine gotovo 50 % uzorka te preostali sudionici istraživanja, upoznati s pojmom placebo učinka. Također, nije provjereno jesu li neki sudionici imali ranijeg iskustva s primanjem bolnih električnih podražaja, što je moglo utjecati na njihove subjektivne procjene doživljaja boli. Kada je o samom načinu manipulacije riječ, Beecher (1955) ističe kako nije važno kako je placebo tvar napravljena ili koliko dugo je primijenjena, sve dok sudionici ili opažači ne otkriju da je riječ o placebo, tako da je malo vjerojatno da je izgled same placebo kreme značajno utjecao da se ne pokaže placebo učinak. Ovdje ipak treba i dodati da su neka istraživanja (već spomenuta metodologija otvorene primjene placeba, Schafer i sur., 2015; 2018; Kaptchuk i Miller, 2018) polučila pozitivne rezultate i kada je sudionicima rečeno da je riječ o placebo tretmanu, odnosno kada nije niti bila nužna naivnost i vjerovanje da će nešto djelovati na realnoj osnovi. U ovom istraživanju a priori se krenulo od polazišta da je za pojavu placebo učinka bolje da su sudionici naivni u tom smislu, odnosno da zbilja što više vjeruju da je krema aktivni analgetik. No, ni takva metodologija nije pokazala učinka, a još manje bi ona "slabija" koja podrazumijeva da se samo nešto "pozitivno događa". To dodatno komplicira razumijevanja nastanka i učinka placebo tretmana koji je očito ovisan o puno kontekstualnih čimbenika, koje nije tako jednostavno prepoznati. Vrlo vjerojatno, a što se trenutno ne može potpuno jasno obrazložiti,

individualne razlike u sudionicima mogu biti važan čimbenik hoće li se placebo učinak javiti i u kojoj veličini. Da je placebo učinak zbilja varijabilan i ponekad malo teže uhvatljiv pokazuje istraživanje Whalley i sur. (2008) u kojem su ispitali stabilnost placebo učinka kod „dva različita lijeka“ (oba su bila placebo tvari) u dvije točke mjerenja. Pokazalo se se placebo učinak pojavio u obje točke mjerenja i za oba lijeka, koja su bila jednako učinkovita. Povezanost između veličine placebo učinka između dvije seanse je za pojedini lijek relativno visoka ($r = .60$ za A, odnosno $r = .77$ za B). No, ono što je ovdje zanimljivo jeste to što nije bilo statistički značajne povezanosti u placebo učinku između različitih lijekova. Ako je jedna osoba reagirala placebo učinkom na jedan lijek, nije nužno tako reagirala i na drugi lijek. Odnosno, pojava placebo učinka bila je stabilna u istom kontekstu – prilikom primjene „istog lijeka“ u dvije točke mjerenja. No, čak i male varijacije u nazivu lijeka mogu promijeniti ovu „osobnu stabilnost“ placebo učinka. Odnosno, teško je u ovom trenutku procijeniti što je dovelo do ovakve "nesustavnosti" pojave placebo učinka.

Dva tjedna po završetku istraživanja, 48 sudionika (od njih 68) je ispunilo online formu upitnika koji je u isto vrijeme služila za testiranje test-retest pouzdanosti Upitnika bolne osjetljivosti, ali i kao debriefing ili objašnjavanje stvarne svrhe i cilja istraživanja. Prije objašnjenja stvarne svrhe istraživanja, sudionicima je postavljeno par pitanja kojima se željelo provjeriti jesu li posumnjali u cilj i svrhu istraživanja te kakvom procjenjuju djelotvornost primijenjene kreme za ublažavanje boli. Na pitanje „Što se provedenim istraživanjem željelo ispitati?“ samo je jedan sudionik od njih 32 iz eksperimentalnih skupina naveo da se ispitivao placebo učinak, što ukazuje na to da je manipulacija bila uvjerljiva za sudionike. Na pitanje „Kako biste općenito procijenili efikasnost gela protiv boli koji je korišten u istraživanju?“ prosječna procjena sudionika na skali od 1 do 5 bila je 3.15, što ukazuje na činjenicu da su sudionici placebo kremu doživjeli djelotvornom za smanjenje boli. No, ta činjenica pomalo zbunjuje, jer nije sukladna opaženim rezultatima na kriterijskim mjerama, kako subjektivnim tako i objektivnim. Opća procjena učinkovitosti placebo kreme je tom procjenom (istina post hoc procjenom) naznačena, ali u samom kriterijskom mjerenju nije bila detektirana.

Na placebo učinak dodatno mogu utjecati stanja i karakteristike sudionika, prvenstveno njihove razine anksioznosti, sklonost katastrofiranju u slučaju doživljaja boli, emocionalna nestabilnost odnosno neuroticizam te trenutno doživljavanje boli, faze menstrualnog ciklusa i drugo. Istraživanjem se prilikom oba dolaska sudionika provjeravao njihov trenutni zdravstveni status, odnosno je li trenutno doživljavaju bilo kakav oblik boli ili su primijenili lijek ili gel protiv

boli, a inicijalno su, kada je riječ o drugim gore navedenim karakteristikama, sudionici bili izjednačeni po skupinama. Stoga se može pretpostaviti da su mjerene karakteristike sudionika imale mali ili nikakav utjecaj na ne postojanje placebo učinka u ovom istraživanju. Ranija su istraživanja pokazala da sudionici koji imaju pozitivna ranija iskustva s analgeticima pokazuju veći placebo učinak, od onih koji su imali manje pozitivnih iskustava (Benedetti, 2014; Finniss i sur., 2010; Ropper i sur., 2020; Benedetti i sur., 2022). Gotovo polovica sudionika navela je da analgetike nikako ne koristi ili koristi par puta godišnje, pa to može biti potencijalni razlog zašto se nije pokazao placebo učinak (Prilog 2). Kod sudionika koji analgetike povremeno koriste, ostaje pitanje jesu li njihova iskustva s korištenjem analgetika pozitivna ili negativna. Ako su negativna, to svakako može znatno utjecati na njihova očekivanja koja su u podlozi pojave placebo učinka.

Kod ispitivanja placebo učinka potrebno je osigurati i da su svi okolinski znakovi uvjerljivi kako bi sudionici povjerovali u djelotvornost primijenjene kreme. U vezi s tim, pokušalo se maksimalno učiniti ambijent provedbe istraživanja prikladnim za stvarna farmakološka istraživanja. Eksperimentatorica je imala na sebi bijelu kutu, aparatura je bila posložena tako da odaje dojam da se provodi ozbiljno farmakološko istraživanje, placebo krema je osmišljena tako da bude što više nalik analgetskim gelovima. No, moguće da se na tim kontekstualnim faktorima u planiranju istraživanja moglo dodatno poraditi. Primjerice, bilo bi adekvatnije ovakvu vrstu istraživanja provoditi u medicinskoj ustanovi ili medicinskom institutu gdje bi i inicijalna očekivanja sudionika – ona s kojima sudionici dolaze na istraživanje, vjerojatno bila više u smjeru uvjerenja o djelotvornosti primijenjenog 'lijeka'. Naime, osim očekivanja koja se kod sudionika eksperimentalnom manipulacijom pokušavaju inducirati – svaki pojedini sudionik ima svoja vlastita očekivanja s kojima dolazi na ispitivanje. Najčešće se iz tog razloga u istraživanjima primjenjuje dvostruko slijepa metodologija, gdje niti sudionici niti osobe koje direktno provode ispitivanje, nisu upoznati s tim koji sudionici dobivaju stvarni lijek, a koji placebo. U ovom slučaju istraživanje je provodila samo jedna eksperimentatorica, tako da je utjecaj očekivanja eksperimentatora, ako je i postojao, bio konstantan prilikom provedbe cijelog istraživanja.

Očekivanja u ovom istraživanju nisu direktno mjerena, za razliku od nekih drugih istraživanja u kojima se pokušalo i direktno izmjeriti očekivanja sudionika jednostavnim upitom kakve ili koliko jake podražaje sudionici očekuju (Price i sur., 1999; Rhudy i sur, 2018). Na očekivanja se, po uzoru na ranija istraživanja, pokušalo utjecati davanjem specifične upute sudionicima te provedbom procesa uvjetovanja ili kondicioniranja. Moguće je da uputa koja je

davana sudionicima nije bila dovoljno uvjerljiva i sugestivna kako bi inducirala specifična očekivanja sudionika o djelotvornosti primijenjene placebo kreme te kako bi posljedično utjecala na njihove subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli. Voudouris i sur. (1985) navode da su očekivanja pod većim utjecajem prethodnog iskustva nego verbalnih informacija, a Montgomery i Kirsch (1997) navode da je osobno iskustvo učinkovitije u oblikovanju očekivanja od manipulacija verbalnim sugestijama.

Dodatni je nedostatak to što se u uputi koja je dana sudionicima nije spominjala afektivna komponenta, odnosno neugoda primijenjenih bolnih podražaja, već samo njihova jačina. Vjerojatno bi uključivanje informacije o neugodi do koje će podražaji dovesti imalo značajan utjecaj na procjene neugode primijenjenih podražaja, budući da se niti na subjektivnim procjenama neugode doživljene boli nije pokazao placebo učinak niti u jednoj eksperimentalnoj skupini. Price i Fields (1979) ističu da je važno da informacije koje se sudionicima daju vezano uz karakteristike podražaja koji slijede budu što specifičnije i da se odnose na one komponente doživljaja boli na koje želimo utjecati. Potrebno je pri tome sudionicima objasniti razliku između jačine boli i neugode boli, po uzoru na Price i sur. (1983), kako bi sudionici bili sigurniji u davanju pojedinih procjena. Važno je u uputi uključiti i informaciju o trajanju djelotvornosti primijenjene analgetske kreme (Rhudy i sur., 2018), što je u ovom istraživanju izostavljeno, odnosno sudionici nisu imali informaciju koliko dugo bi primijenjena krema trebala biti učinkovita u smanjenju doživljaja boli.

Kada je riječ o skupini u kojoj su se očekivanja, uz davanje specifične upute, inducirala i procesom uvjetovanja, primjenom prikrivenog smanjenja jačine podražaja uz primjenu placebo po uzoru na nacrt Voudouris i sur. (1985), suprotno drugoj pretpostavci, procjene jačine i neugode doživljene boli iako statistički neznačajno, bile su niže nego u eksperimentalnoj skupini u kojoj su očekivanja inducirana samo davanjem specifične upute. Moguće da su podražaji, prilikom prikrivenog smanjenja jačine podražaja uz primjenu placebo, bili previše sniženi u odnosu na bazične podražaje, tako da su sudionici u zadnjem mjerenju mogli jasno primijetiti razliku u jačini podraživanja te u zadnjem mjerenju ponovno davati više procjene jačine i neugode doživljene boli. Drugi je potencijalni nedostatak to što je provedena samo jedna faza uvjetovanja – uparivanja prikriveno smanjene jačine podraživanja s primjenom kreme. Preporuka je da se, kako bi se ostvario placebo učinak, napravi veći broj uvjetovanja (Colloca i sur., 2010). U ovom istraživanju bi se povećanjem broja uvjetovanja značajno povećalo i trajanje izlaganja bolnim podražajima, što bi potencijalno moglo dovesti do povećane neugode kod sudionika. Istovremeno bi produljenje

podraživanja bilo povećano i u preostale dvije ispitivane skupine, kako bi se očuvala istovjetnost postupka u svim skupinama s jedinom razlikom u prisutnosti i razini manipulacije.

Kao završni korak analize dobivenih rezultata načinjene su usporedbe mjera zavisnih varijabli između inicijalnog i završnog kriterijskog mjerenja u pojedinim skupinama. Time se željelo provjeriti postoji li uopće trend smanjenja procjena jačine i neugode doživljene boli između inicijalnog mjerenja i onog nakon tretmana, i specifično, kakav je on u pojedinim skupinama. Ako bi u eksperimentalnim skupinama ove razlike bile veće nego u kontrolnoj skupini, takvi bi rezultati dali naslutiti da se u eksperimentalnim skupinama događa nešto drugačije nego u kontrolnoj skupini. Pokazalo se da su procjene jačine i neugode doživljene boli značajno niže u kriterijskom mjerenju u odnosu na inicijalno mjerenje u obje eksperimentalne skupine, dok u kontrolnoj skupini (nakon Bonferroni korekcije) nije bilo statistički značajnih razlika. Barem što se tiče subjektivnih procjena to jest podatak koji pokazuje neke trendove. Ipak, trendovi smanjena procjena su vrlo slični i kod kontrolne skupine, što poprilično nedvojbeno upućuje da je riječ o jednom masovnom učinku koji se može pripisati nekoj vrsti vježbe ili privikavanja na situaciju mjerenja. A malo je, vrlo malo osnove da bi se to moglo povezati sa stvarnim placebo učinkom. Bez postojanja kontrolne skupine u nacrtu, takvi bi rezultati pak jasno sugerirali da placebo učinak postoji i da je relativno velik. Stoga, da bi se od takvog eventualnog (krivog) zaključka i obranili, uvedena je kontrolna skupina.

Na mjerama vremena reakcije razlike prije i poslije manipulacije bile su statistički značajne u svim ispitivanim skupinama, no smjer rezultata bio je suprotan očekivanom. Očekivalo se da će vrijeme reakcije u eksperimentalnim skupinama biti dulje nakon manipulacije, no ono je u svim skupinama bilo kraće u zadnjem mjerenju. Moguće je da su sudionici tek u zadnjem mjerenju postigli uvježbanost u reakcijama pa su stoga imali i prosječno kraće vrijeme reagiranja. Jer, vrijeme reakcije je osjetljiva mjera na količinu vježbe, stoga je potrebno očitovati i nešto više reakcija za uvježbavanje od onih koje su izmjerene da bi se dobila stabilna mjera onoga za što je ona bila namijenjena. Na mjerama snage reakcije nisu se pokazale statistički značajne razlike između mjerenja prije i poslije manipulacije niti u jednoj skupini.

5.3. Ograničenja istraživanja i preporuke za naredna istraživanja

Jedna od važnijih preporuka za buduća istraživanja je predispitivanjem na većem uzorku provjeriti uvjerljivost primijenjene placebo kreme. Važan faktor stvaranja očekivanja osim same upute i procesa uvjetovanja jeste i placebo tvar. Potrebno je provjeriti koliko je ona nalik analgeticima koje su sudionici ranije koristili ili s kojima imaju bilo kakvog iskustva te je li uvjerljivo napravljena kako bi sudionici bili sigurni u njenu djelotvornost. Nadalje, bol se u istraživanju zadavala električnim podraživanjem. Ovakav način zadavanja boli poprilično je neprirodan, što je jedan od najvećih nedostataka i ograničenja ekološke valjanosti. Ovaj način zadavanja boli odabran je zbog lake manipulacije različitim jačinama podraživanja, lokaliziranog djelovanja podraživanja te činjenice da je, kada je unutar ograničenih jačina, u potpunosti bezopasan za sudionike. Moguće da bi odabir zadavanja boli pritiskom bio optimalniji jer je u uputi sudionicima naglašeno da se analgetska krema koja se testira inače koristi kod sportskih ozljeda gdje se pokazalo njeno brzo djelovanje. Zadavanje boli pritiskom najsličnije je onoj boli koja nastane uslijed sportskih ozljeda te vjerojatno vrsta boli s kojima se sudionici tijekom života najčešće susretnu.

Metodološki problem može postojati i u onim istraživanjima koje koriste kontrolnu skupinu, jer se sudionicima kontrolne skupine često kaže da neće imati nikakvog tretmana, a koji eksperimentalna skupina ima (prema Ivanec, 2015). To može dovesti do imitacija tretmana u kontrolnoj skupini kao element narušavanja unutarnje valjanosti (Milas, 2009). Eventualna međusobna komunikacija sudionika pojedinih skupina nije bila u potpunosti kontrolirana. Veći dio uzorka činili su studenti istog fakulteta, pa je bilo potrebno osigurati da oni međusobno nisu u komunikaciji glede sudjelovanja u istraživanju. Budući da je istraživanje bilo anonimno, posljedica je toga bila nemogućnost utjecaja na to da sudionici iste studijske grupe ne dolaze na istraživanje u bliskim vremenskim intervalima. Kako bi se smanjila vjerojatnost transfera informacija i s time povezane imitacije tretmana, uvijek je između dolazaka dva sudionika napravljena stanka od barem 15 minuta. Dodatno, sudionike iste skupine na ispitivanje se pozivalo u isto doba dana, pr. jutarnji termini tog dana samo za kontrolnu skupinu, ovisno o terminima njihovog prvog dolaska. U nekim ranijim istraživanjima sudionicima kontrolne skupine rečeno je da mogu, ali ne moraju primiti placebo tretman, pa je preporuka u narednim istraživanjima dati takvu uputu sudionicima u kontrolnoj skupini kako bi se izbjegle gore navedene manjkavosti.

Na rezultate je mogla utjecati i prisutnost eksperimentatorice u prostoriji u kojoj se provodilo ispitivanje. Iako je eksperimentatorica sjedila izvan vidnog polja sudionika, moguće da

je činjenica da netko sjedi iza leđa sudionika dok im se zadaju bolni podražaji, utjecala na njihove subjektivne procjene doživljene boli. Rezultati istraživanja Levine i De Simone (1991) pokazali su da muški sudionici eksperimentalno izazvanu bol procjenjuju značajno nižom kad je eksperimentator žena, nego kada je eksperimentator muškarac. Za naredna istraživanja preporuka je, kao što se to u nekim istraživanjima i primjenjivalo (Voudouris i sur., 1990) da se eksperimentator nalazi u drugoj prostoriji, te da se sva komunikacija sa sudionicima odvija putem jednostranog zrcala – osim u situacijama kada je potrebno nanijeti placebo kremu. Navedeni način komunikacije nije osiguran u ovom istraživanju zbog prostorne i logističke ograničenosti. Kako bi se osiguralo davanje u potpunosti jednake upute svim sudionicima, preporuka je da se uputa sudionicima snimi te da se putem zvučne snimke prezentira sudionicima (Voudouris i sur., 1990). Na taj bi se način eventualni sistematski faktori utjecaja upute eksperimentatora podjednako raspodijelili na sve sudionike i eksperimentalne situacije. Iako je eksperimentatorica davala jednaku uputu sudionicima ovisno o skupini, moguće da su faktori umora i koncentracije utjecali na jasnoću i glasnoću davanja upute što je u konačnici moglo utjecati na očekivanja sudionika.

Meta–analize (Hrobjattsson i Gotzsche, 2001; Vase i sur., 2009; Forsberg i sur., 2017) pokazuju da je jačina placebo učinka uvelike varijabilna te da je važno odrediti koji sve faktori utječu na jačinu placebo analgezije. Ekspanzija istraživanja koja idu s tim ciljem je primjetna te ostaje vidjeti hoće li najnovija istraživanja i meta–analize doći do nekih konkretnijih odgovora što sve određuje placebo učinak te kojim je biološkim i fiziološkim mehanizmima on popraćen. Za naredna istraživanja koja bi uključila objektivne mjere vremena i snage reakcije, preporuka je u potpunosti replicirati neka od objavljenih istraživanja koja su pokazala placebo učinak. Pri tome bi bilo poželjno i konzultirati autore tih istraživanja kako bi se maksimalno osigurali svi uvjeti koji bi doveli do placebo učinka. Skoro polovicu analiziranih istraživanja u preglednom radu Horinga i sur. (2014) radili su isti istraživači kod kojih postoji tendencija samopotvrđivanja pozitivnih rezultata. Važno je primijetiti da se u objavljenim istraživanjima placebo učinak uglavnom pokazuje kod istih skupina istraživača (pr. Colloca i sur., Benedetti i sur., Voudouris i sur.). Ostaje nepoznanica koliki je broj eksperimentalnih i kliničkih istraživanja u kojima se nije pokazao placebo učinak, a koja stoje negdje u ladicama istraživača, neobjavljeni.

5.4. Znanstveni i praktični doprinosi istraživanja

Iako istraživanjem nisu potvrđene polazne hipoteze, odnosno manipulacija očekivanjima davanjem specifične upute i procesom uvjetovanja nije se pokazala uspješnom za postizanje placebo učinka, istraživanje ipak ima određene znanstvene i praktične doprinose.

Opseg znanstvene literature koja se bavi ispitivanjem placebo učinka zaista je obiman. Usprkos tome, još uvijek nisu dovoljno istraženi svi čimbenici njegove modulacije. Tako i istraživanja poput ovoga, s negativnim rezultatima, daju određene uvide u složenost induciranja placebo učinka. Ono što je znakovito jeste da protokom vremena doživljaj jačine i neugode doživljene boli postaje manji, bez obzira na provedenu manipulaciju te to treba imati na umu prilikom planiranja istraživanja. Provedba procesa uvjetovanja prikrivenim smanjenjem jačine podraživanja, kao način manipulacije, iziskuje prethodnu dobru pripremu i provjeru na osnovi predispitivanja, što se u ovom istraživanju nije napravilo. Budući da različiti autori primjenjuju različite načine zadavanja boli, a unutar istog načina koristi se različita aparatura i jačine podraživanja – teško je na osnovi ranijih istraživanja planirati koja bi to specifična aparatura, placebo tvar i kontekstualni faktori uvijek doveli do placebo učinka. Ovo je istraživanje bilo temeljeno na velikom broju pozitivnih iskustava i nalaza, te je i metodologija u velikoj mjeri slijedila ta istraživanja koja su polučila pozitivne placebo učinke. No koristiti jednaku metodologiju očito nije garancija da će se placebo učinak uspjeti izazvati. Ovim je istraživanjima pokazano da je varijabilnost pojave placebo učinka dosta velika i ovisi o različitim faktorima, vjerojatno najvećim dijelom individualnim karakteristikama sudionika po pitanju reaktivnosti na placebo. Ranije su pobrojani samo neki od drugih mogućih razloga zašto se nije pokazao placebo učinak.

Naposljetku, kada bi se točno utvrdile sve biološke i fiziološke osnove različitih placebo učinaka koji bi kod svih sudionika/ pacijenata dovodile do placebo učinka – pitanje je koliko je to u praksi korisno ili štetno. Neminovno je da bi takve spoznaje dovele do masovnog širenja šarlatanstva i pseudoznanosti promovirajući tretmane i intervencije koji nemaju svoju znanstvenu osnovu (Benedetti, 2022). Stoga je sve dok ima istraživanja u kojima se ne pokazuje placebo učinak primjena placebo u praksi ograničena i etički ne posve prihvatljiva. Dobro je promišljati i o posljedicama koje bi sa sobom dovelo davanje zelenog svijetla sveopćoj primjeni placebo u zdravstvenom kontekstu, a koje potencijalno mogu biti i negativne.

6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog istraživanja bio je provjeriti mogu li karakteristike jednostavne motoričke reakcije biti objektivan indikator promjene u jačini osjeta koji bolno podraživanje može izazvati u situacijama prisutnosti placebo tretmana u usporedbi s kontrolnom situacijom bez takvog tretmana. Osjetljivost vremena i snage reakcije na placebo tretman bi u tom slučaju bile indikator ranih promjena u nociceptivnom procesu. Na taj bi se način prikupljanjem objektivnih bihevioralnih mjera moglo dodatno doprinijeti razumijevanju mehanizama analgetskog placebo učinka. Ranija su istraživanja pokazala da se placebo učinak primarno izražava kroz subjektivne procjene koje mogu biti opterećene odnosom sudionika i eksperimentatora ili pacijenta i terapeuta, kao i ovisne o samom kontekstu istraživanja. Mjere brzine i snage reakcije mogu biti u skladu sa subjektivnim procjenama pri evaluaciji placebo tretmana, ali mogu dodatno ukazivati i na različitu veličinu učinka kod subjektivnih i objektivnih mjera. S druge strane, postoji mogućnost da takve mjere budu nesukladne sa subjektivnim procjenama, što bi ukazivalo na to da su subjektivne procjene pod utjecajem nekih drugih procesa koji nisu usko vezani uz rano procesiranje jačine osjeta.

Dodatni cilj istraživanja bio je provjeriti hoće li se jačina placebo učinka mijenjati ovisno o tome kako je provedena manipulacija iniciranja placebo učinka. U istraživanju su korištena dva najčešće ispitivana načina induciranja placebo učinka: 1) samo davanjem specifične upute o djelotvornosti primijenjene placebo kreme u jednoj eksperimentalnoj skupini te 2) davanjem specifične upute o djelotvornosti primijenjene kreme uz prikriveno smanjenje jačine podraživanja u drugoj skupini. Veličina placebo učinka u eksperimentalnim skupinama uspoređivala se s kontrolnom skupinom u kojoj nije primijenjen nikakav tretman, a koja je bila temelj zaključivanja o postojanju placebo učinka.

Prvom je hipotezom pretpostavljeno da se, ako placebo tretman dovodi do promjena u procesu nocicepcije, može očekivati da će se učinci placebo manipulacije demonstrirati ne samo na subjektivnim mjerama, već i na mjerama vremena reakcije i snage reakcije na bolne podražaje. Nakon primjene placeba u eksperimentalnim skupinama, subjektivne procjene jačine i neugode doživljene boli bit će niže, vrijeme reakcije dulje, a snaga reakcije manja, u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, analiza rezultata pokazala je da se placebo učinak nije ostvario niti na subjektivnim, niti na objektivnim mjerama, odnosno navedena hipoteza nije potvrđena.

Nije potvrđena niti druga hipoteza kojom je pretpostavljeno da će se pokazati diferencijalni placebo učinak na svim mjerama placebo učinka kod eksperimentalnih skupina gdje se različito manipuliralo jačinom placebo učinka te da će se veći učinak pojaviti u skupini kod koje se placebo tretman zasnivao i na uvjetovanju i na formiranju očekivanja specifičnom uputom, nego samo na induciranju očekivanja specifičnom uputom.

7. LITERATURA

- Abhishek, A. i Doherty, M. (2013). Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9), 1229-1235. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.04.018>.
- Adamczyk, W. M., Wiercioch-Kuzianik, K., Bajcar, E. A. i Babel, P. (2019). Rewarded placebo analgesia: A new mechanism of placebo effects based on operant conditioning. *European Journal of Pain*, 23(5), 923-935. <https://doi.org/10.1002/ejp.1360>.
- Adler, R. i Cohen, N. (1993) Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000413>.
- Amanzio, M. i Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid System versus Conditioning-Activated Specific Subsystem. *The Journal of Neuroscience*, 19(1), 484-494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00484.1999>.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G. i Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90(3), 205-215. [10.1016/S0304-3959\(00\)00486-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00486-3).
- Amanzio, M., Benedetti, F., Porro, C. A., Palermo, S. i Cauda, F. (2013). Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Human Brain Mapping*, 34(3), 738–752. <https://doi.org/10.1002/hbm.21471>.
- Angel, A. (1973). Input-output relations in simple reaction time experiments. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 25(2), 193-200. <https://doi.org/10.1080/14640747308400338>.
- Aslaksen, P. M., Bystad, M., Vambheim, S. M. i Flaten, M. A. (2011). Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosomatic Medicine*, 73, 193-199. DOI: [10.1097/PSY.0b013e3182080d73](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182080d73)
- Atlas, L.Y., Bolger, N., Lindquist, M. A. i Wager, T. D. (2010) Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *Journal of Neuroscience*, 30(39), 12964-12977. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-10.2010>
- Atlas, L. Y., Whittington, R. A., Lindquist, M. A., Wielgosz, J., Sonty, N. i Wager, R. D. (2012). Dissociable influences of opiates and expectations on pain. *Journal of Neuroscience*, 32(23), 8053-8064. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0383-12.2012>
- Atlas, L. Y. i Wager, T. D. (2012). How expectations shape pain. *Neuroscience Letters*, 520, 140-148. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.039>
- Atlas, L. Y. i Wager, T. D. (2014). A Meta-analysis of Brain Mechanisms of Placebo Analgesia: Consistent Findings and Unanswered Questions. U Benedetti, F. i sur. (Ur.), *Placebo*,

Handbook of Experimental Pharmacology, str. 37-69. DOI: [10.1007/978-3-662-44519-8_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_3)

- Au Yeung, S. T., Colagiuri, B., Lovibond, P. F. i Colloca, L. (2014) Partial reinforcement, extinction, and placebo analgesia. *Pain*, 155, 1110–1117. DOI: [10.1016/j.pain.2014.02.022](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.022)
- Babel, P. (2019). Classical conditioning as a distinct mechanism of placebo effects. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 449. DOI: [10.3389/fpsy.2019.00449](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00449)
- Bandura, A. (1977) *Social learning theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; str. 264.
- Beecher, H. K. (1955). The Powerful Placebo. *Journal of the American Medical Association*. 159(17), 1602-6. DOI: [10.1001/jama.1955.02960340022006](https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006)
- Bell, A. H., Meredith, M. A., Van Opstal, A. J. i Munoz, D. P. (2006). Stimulus intensity modifies saccadic reaction time and visual response latency in the superior colliculus. *Experimental Brain Research*, 174, 53–59. DOI: [10.1007/s00221-006-0420-z](https://doi.org/10.1007/s00221-006-0420-z)
- Benedetti, F. (1996) The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64, 535– 43. DOI: [10.1016/0304-3959\(95\)00179-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00179-4)
- Benedetti, F., Arduino, C. i Amanzio, M. (1999). Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 19 (9), 3639-3648. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.19-09-03639.1999](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03639.1999)
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C. i Maggi, G. (1999). Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *European Journal of Neuroscience*, 11, 625– 631. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00465.x>
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S. i Rainero, I. (2003). Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *The Journal of Neuroscience*, 23(10), 4315-4323. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04315.2003>
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S. i Pollo, A. (2003). Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, 6, 1–19. <https://doi.org/10.1037/1522-3736.6.1.61a>
- Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A. i Maggi, G. (2006). Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystinin antagonist proglumide. *Pain*, 71, 135–40. DOI: [10.1016/S0304-3959\(97\)03346-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)03346-0)

- Benedetti, F., Arduino, C., Costa, S., Vighetti, S., Tarenzi, L. i sur. (2006). Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, *121*, 133–44. DOI: [10.1016/j.pain.2005.12.016](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.016)
- Benedetti, F. (2008). Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *48*, 33-60. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711>
- Benedetti, F. (2009). *Placebo Effects. Understanding the mechanisms in health and disease*. NJ: Oxford University Press.
- Benedetti, F., Thoen, W., Blanchart, C., Vighetti, S. i Arduino, C. (2013). Pain as reward: Changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid system. *Pain*, *154*, 361-367. DOI: [10.1016/j.pain.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.007)
- Benedetti, F. (2013). Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological Reviews*, *93*, 1207–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>
- Benedetti, F. (2014). Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, *84*, 623–637. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.023>
- Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R. i Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, *17*, 1228-1230. DOI: [10.1038/nm.2435](https://doi.org/10.1038/nm.2435)
- Benedetti, F. (2022). Drugs and placebos: what's the difference? *Clinical Neuropsychiatry*, *19*(2), 69-71. DOI: [10.36131/cnfioritieditore20220200](https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20220200)
- Benedetti, F., Frisaldi, E. i Shaibani, A. (2022). Thirty years of neuroscientific investigation of placebo and nocebo: the interesting, the good, and the bad. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *62*, 323-40. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-052120-104536>
- Bijur, P. E., Silver, W. i Gallagher, E. J. (2001) Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic Emergency Medicine*, *8*, 1153–1157. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01132.x>
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C. i Buchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, *120*, 8–15. DOI: [10.1016/j.pain.2005.08.027](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.027)
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuircheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M. i Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Translational Medicine*, *3*(70), 70ra14. DOI: [10.1126/scitranslmed.3001244](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244)

- Blasi, Z. D., Harkness, E., Ernst, E. i sur. (2001) Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 357, 757–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04169-6)
- Brown, J. A., Fowler, L., Rasinski, H. M., Rose, J. P. i Geers, A. L. (2013). Choice as a Moderator of Placebo Expectation Effects: Additional Support From Two Experiments. *Basic and Applied Social Psychology*, 35, 436-444. DOI: [10.1080/01973533.2013.803968](https://doi.org/10.1080/01973533.2013.803968)
- Cai, L. i He, L. (2019). Placebo effects and the molecular biological components involved. *General Psychiatry*, 32(5), e100089. DOI: [10.1136/gpsych-2019-100089](https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100089)
- Carlton, L. G. i Newell, K. M. (1987). Response production factors and reaction time. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 25 (5), 373-376. <https://doi.org/10.3758/BF03330371>
- Carreiro, L. R. R., Haddad, H. i Baldo, M. V. C. (2011). Effects of intensity and positional predictability of a visual stimulus on simple reaction time. *Neuroscience Letters*, 487, 345–349.
- Carvalho, C., Caetano, J. M., Cunha, L., Rebouta, P., Kaptchuk, T. J. i Kirsch, I. (2016). Open-label placebo treatment in cronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*, 157, 2766-2772. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000000700](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000700)
- Charlesworth, J. E. G., Petkovic, G., Kelley, J. M., Hunter, M., Onakpoya, I., Roberts, N., Miller, F. G. i Howick, J. (2017). Effects of placebo without deception compared with no treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 10(2), 97-107. <https://doi.org/10.1111/jebm.12251>
- Colagiuri, B. i Quinn, V. F. (2018). Autonomic arousal as a mechanism of the persistence of nocebo hyperalgesia. *The Journal of Pain*, 19(5), 476–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.12.006>
- Colagiuri, B., Quinn, V. F. i Colloca, L. (2015) Nocebo hyperalgesia, partial reinforcement, and extinction. *The Journal of Pain*, 16(10), 995–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.012>
- Colagiuri, B., Schenk, L. A., Kessler, M. D., Dorsey, S. G. i Colloca, L. (2015). The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience*, 307, 171–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.017>
- Colloca, L. i Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1), 28 –34. DOI: [10.1016/j.pain.2009.01.033](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.033)
- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M. i Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson’s disease. *The Lancet Neurology*, 3(11), 679-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)

- Colloca, L., Sigaudou, M. i Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, *136*(1), 211-218. DOI: [10.1016/j.pain.2008.02.006](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.006)
- Colloca, L., Benedetti, F. i Porro, C.A. (2008). Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *European Journal of Applied Physiology*, *102*, 371-380. DOI: [10.1007/s00421-007-0593-6](https://doi.org/10.1007/s00421-007-0593-6)
- Colloca, L., Tinazzi, M., Recchia, S., Le Pera, D., Fiaschi, A., Benedetti, F. i Valeriani, M. (2009). Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*, *139*(2), 306-314. DOI: [10.1016/j.pain.2008.04.021](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.021)
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T. D., Ingvar, M. i Benedetti, F. (2010). How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, *151*(2), 430-439. DOI: [10.1016/j.pain.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.007)
- Colloca, L. i Miller, F. G. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1572), 1859-69. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0398>
- Colloca, L., Klingler, R., Flor, H. i Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, *154*(4), 511-514. DOI: [10.1016/j.pain.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.002)
- Colloca, L. i Howick, J. (2018). Placebos without deception: a review of their outcomes, mechanisms and ethics. *International Review of Neurobiology*, *138*, 219-240. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.01.005>
- Colloca, L. (2018). The placebo effect in pain therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *59*, 191-211. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021542>
- Corsi N. i Colloca, L. (2017). Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in Psychology*, *8*, 308. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00308>
- Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., Garcia-Larrea, L., Haanpaa, M., Jorum, E. i sur. (2004). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology*, *11*(3), 153-162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00791.x>
- Crum, A. J., Leibowitz, K. A. i Verghese, A. (2017). Making mindset matter. *BMJ*, *356*, j674. <https://doi.org/10.1136/bmj.j674>
- de Jong, P. J., van Baast, R., Arntz, A., Merckelbach, H. (1996). The placebo effect in pain reduction: The influence of conditioning experiences and response expectancies. *International Journal of Behavioral Medicine*, *3*, 14-29. DOI: [10.1207/s15327558ijbm0301_2](https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0301_2)

- De Pascalis, V., Chiaradia, C. i Carotenuto, E. (2002). The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*, *96*, 393-402. DOI: [10.1016/S0304-3959\(01\)00485-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00485-7)
- Dutt-Gupta, J., Bown, T. i Cyna, A.M. (2007). Effect of communication on pain during intravenous cannulation: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, *99*, 871– 875. <https://doi.org/10.1093/bja/aem308>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Peirce-Sandner, S., Baron, R., Bellamy, N., Burke, L. B., Chappell, A., Chartier, K., Cleeland, C. S., Costello, A., Cowan, P., Dimitrova, R., Ellenberg, S., Farrar, J. T., French, J. A., Gilron, I., Hertz, S., Jadad, A. R., Jay, G. W., Kalliomaki, J., Katz, N. P., Kerns, R. D., Manning, D. C., McDermott, M. P., McGrath, P. J., Narayana, A., Porter, L., Quessy, S., Rappaport, B. A., Rauschkolb, C., Reeve, B. B., Rhodes, T., Sampaio, C., Simpson, D. M., Stauffer, J. W., Stucki, G., Tobias, J., White, R. E., Witter, J. (2010) Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, *149*, 177–93. DOI: [10.1016/j.pain.2010.02.018](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.018)
- Eason, R. G., Harter, M. R. i White, C. T. (1969). Effects of Attention and Arousal on Visually evoked cortical potentials and reaction time in man. *Physiology and Behavior*, *4*(3), 283-289. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90176-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90176-0)
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J. i sur. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, *63*(4), 533-543. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>
- El Brihi, J., Horne, R. i Fasse, K. (2019). Prescribing placebos: an experimental examination of the role of dose, expectancies and adherence in open-label placebo effects. *Annual of Behavioral Medicine*, *53*(1), 16-28. <https://doi.org/10.1093/abm/kay011>
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M. i Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*. *12*, 191-204. DOI: [10.1038/nrd3923](https://doi.org/10.1038/nrd3923)
- Exton, M.S., Gierse, C., Meier, B., Mosen, M., Xie, Y., Frede, S. i sur. (2002). Behaviorally conditioned immunosuppression in the rat is regulated via noradrenaline and β -adrenoceptors. *Journal of Neuroimmunology*, *131*(1-2), 21-30.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. i Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*, 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- de la Fuente-Fernandez, R. i Stoessl, A. J. (2002). The biochemical bases for reward: implications for the placebo effect. *Evaluation and the Health Professions*, *25*(4), 387–98. <https://doi.org/10.1177/016327870223805>

- Fields, H. (1991). Depression and pain: a neurobiological model. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 4(1), 83-92.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F. i Benedetti, F. (2010) Placebo effects: Biological, clinical and ethical advances. *Lancet*, 375(9715), 686-695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
- Flaten, M. A., Bjørkedal, E., Lyby, P. S., Figenschau, Y. i Aslaksen, P. M. (2018). Failure to find a conditioned placebo analgesic response. *Frontiers in Psychology*, 9, 1198. doi: [10.3389/fpsyg.2018.01198](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01198)
- Forsberg, J. T., Martinussen, M. i Flaten, M. A. (2017). The placebo analgesic effect in healthy individuals and patients: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 79(4), 388-394. DOI: [10.1097/PSY.0000000000000432](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000432)
- Freeman, S., Yu, R., Ergova, N., Chen, X., Kirsch, I., Claggett, B., Kaptchuk, T. J., Gollub, R. L. i Kang, J. (2015). Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *Neuroimage*, 112, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.015>
- Frot, M., Rambaud, L., Guenot, M. i Mauguire, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO2-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clinical Neurophysiology*, 110(1), 133-45. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00054-9](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00054-9)
- Gamst, G., Meyers, L. S. i Guarino, A. J. (2008). *Analysis of variance designs: A conceptual and computational approach with SPSS and SAS*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511801648>
- Garcia-Larrea, L., Frot, M. i Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie Clinique*, 33(6), 279-292. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.008>
- Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., Weiland, P. E. i Landry, S. J. (2005). Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(2), 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.08.011>
- Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S. G., Weiland, P. E. i Wellman, J. A. (2007). Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactive perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(5), 563-570. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.12.005>
- Geers, A. L., Wellman, J. A., Fowler, S. L., Helfer, S. G. i France, C. E. (2010). Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The Journal of Pain*, 11(11), 1165-1171. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.014>

- Gliedman, L. H., Gantt, W. H. i Teitelbaum, H. A. (1957). Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *The American Journal of Psychiatry*, 113, 1103-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.113.12.1103>
- Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., Canbay, A. E., Michel, M. C., Heemann, U. i Schedlowski, M. (2002). Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J*, 16, 1869-1873. DOI: [10.1096/fj.02-0389com](https://doi.org/10.1096/fj.02-0389com)
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Raman, R. i Stebbins, G. T. (2000). Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology*, 54(3), 710-714. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.3.710>
- Goldberg, L. R. (1999). »A broad-bandwidth, public-domain, personality inventory measuring the lower-level facets of several five-factor models«, u: Ivan Mervielde et al. (ur.). *Personality Psychology in Europe*, vol. 7. Tilburg: Tilburg University Press, str. 7–28.
- Gracely, R.H., Dubner, R., Wolskee, P.J. i Deeter, W.R. (1983). Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*, 306, 264-5. DOI: [10.1038/306264a0](https://doi.org/10.1038/306264a0)
- Grevert, P., Albert, L. H. i Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, 16, 129–43. DOI: [10.1016/0304-3959\(83\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90203-8)
- Grice, G. R. (1968). Stimulus intensity and response evocation. *Psychological Review*, 75(5), 359–373. <https://doi.org/10.1037/h0026287>
- Guevarra, D. A., Moser, J. S., Wager, T. D. i Kross, E. (2020). Placebos without deception reduce self-report and neural measures of emotional distress. *Nature communications*, 11, 3785. DOI: [10.1038/s41467-020-17654-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17654-y)
- Hall, K. T., Lembo, A. J., Kirsch, I., Ziogas, D. C., Douaiher, J., Jensen, K. B., Conboy, L. A., Kelley, J. M., Kokkotou, E. i Kaptchuk, T. J. (2012). Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PloS One*, 7e48135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048135>
- Hall, K.T., Loscalzo i J. i Kaptchuk, T. (2018). Pharmacogenetics and the placebo response. *ACS Chemical Neuroscience*, 9, 633–35. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00078>
- Harrington, A. (2000). *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration*. Harvard University Press.
- Henry, J. (1999 – 2000). *First annual report*. Canadian Consortium on Pain Mechanisms, Diagnosis and Management.

- Hoene Meyer, T. W., Kaptchuk, T. J., Mehta, T. S. i Fontaine, K. R. (2018). Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 8, 2784. DOI: [10.1093/oncolo/oyac184](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac184)
- Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R. i Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 5, DOI: [10.3389/fpsyg.2014.01079](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01079).
- Howick, J., Bishop, F. L., Heneghan, C., Wolstenholme, J., Stevens, S., Hobbs, R. i Lewith, G. (2013). Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS ONE* 8, e58247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058247>
- Hrobjartsson, A. i Gotzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1594 - 1602. DOI: [10.1056/NEJM200105243442106](https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106)
- Hrobjartsson, A. i Gotzsche, P. C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256(2), 91–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x>
- Hrobjartsson, A. i Gotzsche, P. C. (2010) Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. CD003974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>
- Huber, A., Lui, F. i Porro, C. A. (2013). Hypnotic susceptibility modulates brain activity related to experimental placebo analgesia. *Pain*, 154(9), 1509-1513. DOI: [10.1016/j.pain.2013.03.031](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.031)
- Hunter, T., Siess, F. i Colloca, L. (2014). Socially induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *European Journal of Pain*, 18(7), 914-922. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00436.x>
- Huttunen, J. (1995). Effects of stimulus intensity on frontal, central and parietal somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 35(4), 217–223.
- Iannetti, G. D., Leandri, M., Truini, A., Zambreanu, L., Cruccu, G. i Tracey, I. (2004). A delta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. *Clinical Neurophysiology*, 115(11): 2629–2637. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.023>
- IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy (1979). *Pain*, 6: 249–52.
- International Personality Item Pool (2020). Characteristics of the preliminary IPIP scales measuring the Big-Five domains. Pristupljeno 29. lipnja 2020.

- Ivanec, D. (2002). *Integralni i fazični utjecaj podražajnog konteksta na proces senzomotorne reakcije*. Neobjavljeni doktorski rad disertacija. Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Ivanec, D. (2004). Psihološki čimbenici akutne boli. *Suvremena psihologija*, 7(2), 271-309.
- Ivanec, D. (2015). Placebo učinak i osjet boli – novija istraživanja. *Suvremena psihologija*, 18(1), 109-135.
- Ivanec, D., Ružić, V. i Modić Stanke, K. (2023). *Bol – adaptivni mozak i doživljaj boli*. Naklada Slap.
- Janssen, S. T. (2015). The determinants of reaction times: Influence of stimulus intensity. Master thesis, Waterloo, Ontario, Canada.
- Jaskowski, P., Rybarczyk, K., Jaroszyk, F., i Lemanski, D. (1995). The effect of stimulus intensity on force output in simple reaction time task in humans. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 55(1), 57-64.
- Jaskowski, P., Rybarczyk, K., i Jaroszyk, F. (1994). The relationship between latency of auditory evoked potentials, simple reaction time, and stimulus intensity. *Psychological Research*, 56(2), 59-65. <https://doi.org/10.1007/BF00419712>
- Jaskowski, P., i Verleger, R. (1993). A clock paradigm to study the relationship between expectancy and response force. *Perceptual and Motor Skills*, 77(1), 163-174. <https://doi.org/10.2466/pms.1993.77.1.163>
- Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J., Kirsch, I., Raicek, J., Lindstrom, K. M., Berna, C., Gollub, R. L., Ingvar, M. i Kong, J. (2012). Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *PNAS*, 109(39), 15959-15964. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202056109>
- Jensen, K., Kirsch, I., Odmalm, S., Kaptchuk, T. J. i Ingvar, M. (2015). Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *PNAS*, 112(25), 7863-7867. <https://doi.org/10.1073/pnas.150456711>
- Jepma, M. i Wager, T. D. (2015) Conceptual Conditioning: Mechanisms Mediating Conditioning Effects on Pain. *Psychological Science*, 26(11), 1728-39. DOI: [10.1177/0956797615597658](https://doi.org/10.1177/0956797615597658).
- Kang, H., Miksche, M.S. i Ellingsen, D. (2021). The association between personality traits and placebo effects: A preregistered systematic review and meta-analysis. *Preprint, psyArxiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/tc9e8>

- Kaptchuk, T. J. (1998). Intentional ignorance: A history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine*, 72(3), 389-433. DOI: [10.1353/bhm.1998.0159](https://doi.org/10.1353/bhm.1998.0159)
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., Kirsch, I., Schyner, R. N., Nam, B. H., Nguyen, L. T., Park, M., Rivers, A. L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D. A., Goldman, P. i Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*, 336, 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., Kowalczykowski, M., Miller, F. G., Kirsch, I. i Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 5, e15591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>
- Kaptchuk, T. J. i Miller, F. G. (2018). Open label placebo: can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *BMJ*, 363, k3889. DOI: [10.1136/bmj.k388](https://doi.org/10.1136/bmj.k388)
- Kelley, J. M., Lembo, A. J., Ablon, J. S., Villanueva, J. J., Conboy, L. A., Levy, R. Marci, C. D., Kerr, C., Kirsch, I., Jacobson, E. E., Riess, H. i Kaptchuk, T. J. (2009). Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 71(7), 789-797. DOI: [10.1097/PSY.0b013e3181ace12](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181ace12)
- Kelley, J. M., Kaptchuk, T. J., Cusin, C., Lipkin, S. i Fava, M. (2012). Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 81(5), 312-14. <https://doi.org/10.1159/000337053>
- Kerr, C. E., Milne, I. i Kamtchuk, T. J. (2008). William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101(2), 89-92. DOI: [10.1258/jrsm.2007.071005](https://doi.org/10.1258/jrsm.2007.071005)
- Khan, A., Kolts, R. L. i Rapaport, M. (2005). Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychological Medicine*. 35(5), 743-749. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003873>
- Kida, T., Nishihira, Y., Hatta, A., Wasaka, T., Nakata, H., Sakamoto, M. i Nakajima, T. (2003). Changes in the somatosensory N250 and P300 by the variation of reaction time. *European Journal of Applied Physiology*, 89, 326-330. DOI: [10.1007/s00421-003-0801-y](https://doi.org/10.1007/s00421-003-0801-y)
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40(11), 1189–1202. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.11.1189>
- Kirsch, I. (1997). Response expectancy theory and application: a decennial review. *Applied and Preventive Psychology*, 6(2), 69–79. [https://doi.org/10.1016/S0962-1849\(05\)80012-5](https://doi.org/10.1016/S0962-1849(05)80012-5)

- Kirsch, I. i Weixel, Lj. (1988). Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behavioral Neuroscience*, *102*(2), 319-23. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.102.2.319>
- Kirsch, I. (2000). Are drug and placebo effects in depression additive? *Biological Psychiatry*, *47*(8), 733-735. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00832-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00832-5)
- Kirsch, I., Lynn, S. J., Vigorito, M. i Miller, R. R. (2004). The role of cognition in classical and operant conditioning. *Journal of Clinical Psychology*, *60*(4), 369-92. <https://doi.org/10.1002/jclp.10251>
- Kirsch, I., Kong, J., Sadler, P., Spaeth, R., Cook, A., Kaptchuk, T. J. i Gollub, R. (2014). Expectancy and conditioning in placebo analgesia: separate or connected processes? *Psychology of Consciousness.: Theory Research and Practice*, *1*(1), 51–59. <https://doi.org/10.1037/cns0000007>
- Kisaalita, N., Staud, R., Hurley, R. i Robinson, M. (2014). Placebo use in pain management: the role of medical context treatment efficacy, and deception in determining placebo acceptability. *Pain*, *155*(12), 2638–2645. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.029>
- Klinger, R., Soost, S., Flor, H. i Worm, M. (2007). Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: A randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*, *128*(1), 31-39. DOI: [10.1016/j.pain.2006.08.025](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.025)
- Koban, L., Ruzic, L. i Wager, T. D. (2013). Brain predictors of individual differences in placebo responding. U: *Placebo and pain* (Luana C, Magne Arve F, Meissner K, Ur), str. 89–102. San Diego: Academic.
- Kohfeld, D. L. (1971). Simple reaction time as a function of stimulus intensity in decibels of light and sound. *Journal of Experimental Psychology*, *88*(2), 251–257. <https://doi.org/10.1037/h0030891>
- Kong, J. Gollub, R. J., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I. i Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 381-388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006>
- Kostis, J. B., Krieger, S., Cosgrove, N., Moreyra, A. E., Burns, J., Reddy, K. i sur. (1982). The mechanism of placebo effect on exercise tolerance in angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*, *49*, 1001.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J. i Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *PNAS*, *102*(36), 12950-12955. <https://doi.org/10.1073/pnas.040857610>
- Kortlever, J. T., Janssen, S. J., van Berckel, M. M., Ring, D., i Vranceanu, A. M. (2015). What is the most useful questionnaire for measurement of coping strategies in response to

- nociception? *Clinical orthopaedics and related research*, 473(11), 3511–3518. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4419-2>
- Kotsis, V., Benson, S., Bingel, U., Forsting, M., Schedlowski, M., Gizewski, E. R. i Elsenbruch, S. (2012). Perceived treatment group affects behavioral and neural responses to visceral pain in a deceptive placebo study. *Neurogastroenterology and Motility*, 24(10), e462–935. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01968.x>
- Krummenacher, P., Candia, V., Folkers, G., Schedlowski, M. i Schönbächler, G. (2010). Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*, 148(3), 368-374. DOI: [10.1016/j.pain.2009.09.033](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.033)
- Kurland, A. A. (1957). The drug placebo – its psychodynamic and conditional reflex action. *Behavioral Science*, 2(2), 101-10. <https://doi.org/10.1002/bs.3830020203>
- Lakens, D., Scheel, A. M. i Isager, P. M. (2018). Equivalence testing for psychological research: a tutorial. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 1, 259–269. <https://doi.org/10.1177/2515245918770963>
- Landrieu, P., Said, G. i Allaire, C. (1990). Dominantly transmitted congenital indifference to pain. *Annals of Neurology*, 27(5), 574-578. <https://doi.org/10.1002/ana.410270520>
- Laverdure-Dupont, D., Rainville, P., Renancio, C., Montplaisir, J. i Lavigne, G. (2018). Placebo analgesia persist during sleep: An experimental study. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 85, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.027>
- Leibold, L. J. i Werner, L. A. (2002). Relationship between intensity and reaction time in normal-hearing infants and adults. *Ear & Hearing*, 23(2), 92-97. DOI: [10.1097/00003446-200204000-00002](https://doi.org/10.1097/00003446-200204000-00002)
- Leibowitz, K. A., Hardebeck, E. J., Goyer, J. P. i Crum, A. J. (2019). The role of patient beliefs in open-label placebo effects. *Health Psychology*, 38(7), 613-622. <https://doi.org/10.1037/hea0000751>
- Levine, J. D., Gordon, N. C. i Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 312(8091), 654-657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92762-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92762-9)
- Levine, F. M. i De Simone, L. L. (1991). The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*, 44, 69-72. DOI: [10.1016/0304-3959\(91\)90149-R](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90149-R)
- Levine, T. R. i Hullett, C. R. (2002). Eta - squared, partial eta - squared, and misreporting of effect size in communication research. *Human Communication Research*, 28, 612 - 625. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2958.2002.tb00828.x>

- Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C., Byrne, W. L. i Peak, B. (1990). Endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)*, *102*, 112-116. DOI: [10.1007/BF02245754](https://doi.org/10.1007/BF02245754)
- Locher, C., Frey Nascimento, A., Kirsch, I., Kossowsky, J., Meyer, A. i Gaab, J. (2017). Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain*, *158*(12), 2320-2328. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000001012](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001012)
- Long Chau, M. i Fung-Kam Lee I. M. (2008). Anxiety, depression and pain intensity in patients with low back pain who are admitted to acute care hospitals. *Journal of Clinical Nursing*, *17*(11), 1471-1480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02037.x>
- Luce, R. D. (1986). *Response Times. Their Role in Inferring Elementary Mental Organization*. Oxford University Press.
- Lui, F., Colloca, L., Duzzi, D., Anchisi, D., Benedetti, F. i Porro, C. A. (2010). Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*, *151*(3), 816–824. DOI: [10.1016/j.pain.2010.09.021](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.021)
- Makovec, M. R., Vintar, N. i Makovec, S. (2021). Level of depression, anxiety and impairment of social relations with regard to pain intensity in a naturalistic sample of patients at the outpatient chronic pain clinic. *Psychiatria Danubina*, *33*(4), 558-564.
- Malloy, K. M. i Milling, L. S. (2010). The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *30*, 1011-1018. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.07.001>
- Marić, A., Banožić, A., Ćosić, A., Kraljević, S., Sapunar, D. i Puljak, L. (2011). Validation of the Croatian Pain Catastrophizing Scale through a study on the influence of medical education on pain catastrophizing. *Periodicum Biologorum*, *113*(2), 171–175.
- Mattes, S., i Ulrich, R. (1997). Response force is sensitive to the temporal uncertainty of response stimuli. *Perception & Psychophysics*, *59*(7), 1089–1097. <https://doi.org/10.3758/BF03205523>
- Mathur, A., Jarrett, P., Broadbent, E. i Petrie, K. J. (2018). Open-label placebos for wound healing: a randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, *52*, 902-908. <https://doi.org/10.1093/abm/kax057>
- Matre, D., Casey, K. L. i Knardah, L. S. (2006). Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. *Journal of Neuroscience*, *26*(2), 559- 563. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4218-05.2006>
- Meeuwis, S. H., Middendorp, H., Veldhuijzen, D. S., van Laarhoven, A. I. M., Houwer, J. D., Lavrijsken, A. P. M. i Evers, A. W. M. (2017). Placebo effects of open-label verbal

- suggestions on itch. *Acta Dermato-Venereologica*, 98, 268-274. <https://doi.org/10.2340/00015555-2823>
- Meissner, K., Kohls, N. i Colloca, L. (2011). Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 366, 1783- 1789. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0414>
- Melzack, R. i Wall, P. D. (1988). *The challenge of pain*. Penguin books, New York.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain Supplement*, 82(6), S121-S126. DOI: [10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Milas, G. (2009). *Istraživačke metode u psihologiji i drugim društvenim znanostima*. Jastrebarsko: Naklada Slap
- Montgomery, G. H. i Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72(1), 107–113. [10.1016/S0304-3959\(97\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00016-X)
- Morton, D. L., Watson, A., El-Derey, W. i Jones, A. K. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: effect of dispositional optimism. *Pain*, 146(1), 194e8. DOI: [10.1016/j.pain.2009.07.026](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.026)
- Morton, D. L., Brown, C. A., Watson, A., El-Derey, W. i Jones, A. K. (2010). Cognitive changes as a result of a single exposure to placebo. *Neuropsychologia*, 48(7), 1958-1964. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.016>
- Mundt, J. M., Roditi, D. i Robinson, M. E. A. (2016). A comparison of deceptive and non-deceptive placebo analgesia: efficacy and ethical consequences. *Annals of Behavioral Medicine*, 51, 307-315. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9854-0>
- Näätänen, R., & Merisalo, A. (1977). Expectancy and Preparation in Simple Reaction Time. U: Dornic, S. (Ur.): *Attention and Performance VI* (str. 115-138). Erlbaum. Noon, J. M. (1999). Placebo to credebó: the missing link in the healing process. *Pain Reviews*, 6, 133-142. <https://doi.org/10.1191/096813099676742805>
- Ortega, A., Salazar, J., Galban, N., Rojas, M., Ariza, D., Chavez-Castillo, M., Nava, M., Riano-Garzon, M. E., Diaz-Camargo, E. A., Medina-Ortiz, O. i Bermudez, V. (2022). Psycho-neuro-endocrine-immunological basis of the placebo effect: Potential applications beyond pain therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4196. <https://doi.org/10.3390/ijms23084196>
- Osman, A., Barrios, F. X., Gutierrez, P. M., Kopper, B. A., Merrifield, T., i Grittmann, L. (2000). The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *Journal of behavioral medicine*, 23(4), 351–365. <https://doi.org/10.1023/a:1005548801037>

- Osman, A., Barrios, F. X., Kopper, B. A., Hauptmann, W., Jones, J., i O'Neill, E. (1997). Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of behavioral medicine*, 20(6), 589–605. <https://doi.org/10.1023/a:1025570508954>
- Packer, M., Medina, N. i Yushak, M. (1985). Hemodynamic changes mimicking a vasodilator drug response in the absence of drug therapy after right heart catheterization in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 71(4), 761-766. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.71.4.761>
- Park, L. C. i Covi, L. (1965). Nonblind placebo trial: an exploration of neurotic patient's responses to placebo when its inert content is disclosed. *Archives of General Psychiatry*, 12, 36-45.
- Peciña, M., Aznar, H., Love, T. M., Lu, T., Fredrickson, B. L., Stohler, C. S. i Zubieta, J-K. (2012). Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*, 38, 639-646. DOI: [10.1038/npp.2012.227](https://doi.org/10.1038/npp.2012.227).
- Peerdeman, K. J., van Laarhoven, A. I. M., Peters, M. L. i Evers, A. W. M. (2016). An integrative review of the influence of expectancies on pain. *Frontiers in Psychology*, 7(1270), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01270>
- Peolsson, B., M. i Gerdle, B. (2008) Catastrophizing, depression and pain: Correlation with and influence on quality of life and health – a study of chronic whiplash associated disorders. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(7), 562-9.
- Peters, D. (2001). *Understanding the placebo effect in complementary medicine. Theory, practice and research*. Churchill Livingstone, NY.
- Petrie, K. J. i Rief, W. (2019). Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual Review of Psychology*, 70, 599-625. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102907>
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. i Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*, 295(5560), 1737-1740. DOI: [10.1126/science.1067176](https://doi.org/10.1126/science.1067176)
- Petrovic, P., Dietrich, T., Fransson, P., Andersson, J., Carlsson, K. i Ingvar, M. (2005). Placebo in emotional processing – induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 46(6), 957-969. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.023>
- Petrovic, P., Kaso, E., Petersson, K. M., Andersson, J., Fransson, P. i Ingvar, M. (2010). A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain*, 150(1), 59-65. DOI: [10.1016/j.pain.2010.03.011](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.011)
- Petz, B. (2005). *Psihologijski rječnik*. Jastrebarsko: Naklada Slap.

- Petz, B., Kolesarić, V. i Ivanec, D. (2012). *Petzova statistika*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Pins, D. i Bonnet, C. (1996). On the relation between stimulus intensity and processing time: Piéron's law and choice reaction time. *Perception & Psychophysics*, 58(3), 390-400. DOI: [10.3758/BF03206815](https://doi.org/10.3758/BF03206815)
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G. i Benedetti, F. (2001) Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93(1), 77-84. DOI: [10.1016/S0304-3959\(01\)00296-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00296-2)
- Pollo, A., Torre, E., Lopiano, L., Rizzone, M., Lanotte, M., Cavanna, A. i sur. (2002). Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*, 13(11), 1383-1386. DOI: [10.1097/00001756-200208070-00006](https://doi.org/10.1097/00001756-200208070-00006)
- Porro, C. A. (2009). Open your mind to placebo conditioning. *Pain*, 145(1-2), 2-3. DOI: [10.1016/j.pain.2009.06.011](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.011)
- Price, D. D. i Fields, H. L. (1979). The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: Implications for new research strategies. U: A. Harrington (ur.). *The Placebo Effect. An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge: Harvard University Press.
- Price, D. D., Barrell, J. J. i Gracely, R. H. (1980). A Psychophysical analysis of experiential factors that selectively influence the affective dimension of pain. *Pain*, 8(2), 137-149. DOI: [10.1016/0304-3959\(88\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90001-2)
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A. i Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17, 45–56. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90126-4)
- Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H. i Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83(2), 147–156. DOI: [10.1016/S0304-3959\(99\)00081-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00081-0)
- Price, D.D. (1999). *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia*. Progress in Pain Research and Management, 15. Seattle: IASP Press.
- Price, D. D. i Barrell, J.J. (2000). Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Progress in Brain Research*, 122, 255-271. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62144-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62144-5)
- Price, D. D., Chung, S. K. i Robinson, M. E. (2005). Conditioning, Expectation and Desire for Relief in Placebo Analgesia. *Seminars in Pain Medicine*, 3(1), 15-21. DOI: [10.1016/j.spmd.2005.02.007](https://doi.org/10.1016/j.spmd.2005.02.007)
- Price, D. D., Craggs, J., Verne, G. N., Perlstein, W. M. i Robinson, M. E. (2006). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127(1), 63-72. DOI: [10.1016/j.pain.2006.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.001)

- Price, D. D., Finniss, D. G. i Benedetti, F. (2008). A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought, *Annual Review Psychology*, 59, 565-590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>
- Price, D. D. (2013). The inner experience and neurobiology of placebo analgesia. Can these perspectives be integrated. *Pain*, 154(3), 328-329. DOI: [10.1016/j.pain.2012.12.011](https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.011)
- Rabinovich, M. i Kacen, L. (2012). Transference in View of a Classical Conditioning Model. *The American Journal of Psychology*, 125(2), 209–223. <https://doi.org/10.5406/amerjpsyc.125.2.0209>
- Raglin, J. (2007). The psychology of the marathoner. *Sports Medicine*, 37(4), 404-407. DOI: [10.2165/00007256-200737040-00034](https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00034)
- Ratcliff, R. i McKoon, G. (1981). Automatic and strategic priming in recognition. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 20, 204–215.
- Reichert, P., Gerdes, A. B. M., Pauli, P. i Wieser, M. J. (2016) Psychological Placebo and Nocebo Effects on Pain Rely on Expectation and Previous Experience. *The Journal of Pain* 17(2), 203-214. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.010>
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning. *American Psychologist*, 43(3), 151-60.
- Rescorla, R. A. i Wagner, A. R. (1972). *A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement*. U: Black, A. H., Prokasy (Ur). Classical conditioning II: current research and theory. New York: Appleton-Century-Crofts; str. 64–99.
- Rhudy, J. L., Guereca, Y. M., Kuhn, B. L., Palit, S. i Flaten, M. A. (2018). The influence of Placebo Analgesia Manipulations on Pain Report, the Nociceptive Flexion Reflex and Autonomic Responses to Pain. *The Journal of Pain*, 19(11), 1257-1274. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.012>
- Ritter, A., Franz, M., Miltner, W. H. R. i Weiss, T. (2019). How words impact on pain. *Brain and Behavior*, 9(9), e01377. <https://doi.org/10.1002/brb3.1377>
- Roelofs, J., ter Riet, G., Peters, M. L., Kessels, A. G. H., Ruelen, J. P. H. i Menheere, P. P. C. A. (2000). Expectations of analgesia do not affect nociceptive R-III reflex activity: an experimental study into the mechanism of placebo-induced analgesia. *Pain*, 89(1), 75–80. DOI: [10.1016/S0304-3959\(00\)00347-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00347-X)
- Ruscheweyh, R., Marziniak, M., Stumpfenhorst, F., Reinholz, J. i Knecht, S. (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*, 146(1), 65-74. DOI: [10.1016/j.pain.2009.06.020](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.020)

- Ružić, V., Ivanec, D. i Modić Stanke, K. (2017). Effect of expectation on pain assessment of lower and higher intensity stimuli. *Scandinavian Journal of Pain*, 14, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.09.013>
- Salwin, E. i Zajac, A. (2016). Pain tolerance in sport. *Baltic Journal of Health and Physical Activity*, 8(3), 71-80. DOI: [10.29359/BJHPA.08.3.08](https://doi.org/10.29359/BJHPA.08.3.08)
- Sandler, A. D. i Bodfish, J. W. (2008). Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child: Care, Health and Development*, 34(1), 104-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2007.00797.x>
- Sandler, A. D., Glesne, C. E. i Bodfish, J. W. (2010). Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in ADHD? *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 31(5), 369-375. DOI: [10.1097/DBP.0b013e3181e121ed](https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121ed)
- Sarafino, E. P. (1994). *Health Psychology. Biopsychosocial Interactions*. John Wiley & Sons Inc.
- Saunders, B., Saito, T., Klosterhoff, R., de Oliveira, L. F., Barreto, G., Perim, P., Pinto, A. J., Lima, F., de Sa Pinto, A. L. i Gualano, B. (2019). „I put it in my head that the supplement would help me“: Open-placebo improves exercise performance in female cyclists. *PLOS ONE*, 14(9), e0222982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222982>
- Sauro, M. D. i Greenberg, R. P. (2005). Endogenous opiates and the placebo effect. A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(2), 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.07.001>
- Schafer, S. M., Colloca, L. i Wager, T. D. (2015). Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *The Journal of Pain*, 16(5), 412-420. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.12.008>
- Schafer, M., Sahin, T. i Berstecher, B. (2018). Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLOS ONE*, 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192758>
- Schenk, L. A., Krimmel, S. R. i Colloca, L. (2017). Observe to get pain relief: current evidence and potential mechanisms of socially learned pain modulation. *Pain*, 158, 2077-81. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000000943](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000943)
- Schmid, J., Theysohn, N., Gaß, F., Benson, S., Gramsch, C., Forsting, M., Gizewski, E. R. i Elsenbruch, S. (2013). Neural mechanisms mediating positive and negative treatment expectations in visceral pain: A functional magnetic resonance imaging study on placebo and nocebo effects in healthy volunteers. *Pain*, 154(11), 2372-2380. DOI: [10.1016/j.pain.2013.07.013](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.013)
- Schoell, E. D., Bingel, U., Eippert, F., Yacubian, J., Christiansen, K., Andersen, H., May, A. i Buechel, C. (2010). The effect of opioid receptor blockade on the neural processing of

- thermal stimuli. *Plos ONE*, 5(8), e12344. doi:10.1371/journal.pone.0012344.
- Schweinhart, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H. i Bushnell, M. C. (2009). The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response. *The Journal of Neuroscience*, 29, 4882-4887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A. i Zubieta, J. K. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, 55(2), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.028>
- Scott, D. J., Stohler, C., Egnatuk, C., Wang, H., Koeppe, R. i Zubieta, J. K. (2008) Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, 65(2), 220–231. DOI: [10.1001/archgenpsychiatry.2007.34](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34)
- Seymour, T. L., Seifert, C. M., Shafto, M. G. i Mossman, A. L. (2000). Using response time measures to assess “Guilty Knowledge”. *Journal of Applied Psychology*, 85(1), 30–37. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.85.1.30>
- Shapiro, A. K. i Shapiro, E (1999). The Placebo: Is It Much Ado about Nothing? U A. Harrington (Ur.), *The placebo effect: an interdisciplinary explanation*. Cambridge: Harvard University Press. str.12-36.
- Sinke, C., Forkmann, K., Schmidt, K., Wiech, K.i Bingel, U. (2016). Expectations impact short-term memory through changes in connectivity between attention- and task-related brain regions. *Cortex*, 78, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.02.008>
- Skyt, I., Moslemi, K., Baastrup, C., Grosen, K., Benedetti, F. i sur. (2017). Dopaminergic tone does not influence pain levels during placebo interventions in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, 159(2), 261-72. DOI: [10.1097/j.pain.0000000000001089](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001089)
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E., Vagg, P. R. i Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C. D., Lushene, R. E. i McAdoo, W. G. (1977). *Theory and measurement of anxiety states*. Handbook of modern personality theory. str. 239-253. Washington, DC: Hemisphere.
- Stein, N., Sprenger, C., Scholz, J., Wiech, K. i Bingel, U. (2012). White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain*, 153(11), 2210-2217. DOI: [10.1016/j.pain.2012.07.010](https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.010)
- Stewart-Williams, S. i Podd, J. (2004). The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychological Bulletin*, 130(2), 324-340. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>

- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R. i Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524-532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Szabo, S., Bujas, Z., Ajduković, D., Mayer, D. i Vodanović, M. (1997). Influence of the intensity of NaCl solutions on adaptation degree and recovery time course. *Perception and Psychophysics*, 59, 180-186.
- Šaravanja, N. i Ivanec, D. (2020). Biološke osnove placebo-učinka. *Časopis za primijenjene zdravstvene znanosti*, 6(2), 279-295.
- Tang, C. W. i Colagiuri, B. (2013). Can an Educational Handout Enhance Placebo Analgesia for Experimentally-induced Pain? *PloS ONE*, 8(10), e77544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077544>
- The Shorter Oxford English Dictionary* (1944). Oxford University Press.
- Ulrich, R., Rinkenauer, G. i Miller, J. O. (1998). Effects of stimulus duration and intensity on simple reaction time and response force. *Journal of Experimental Psychology, Human Perception and Performance*, 24(3), 915 – 928. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.24.3.915>
- Ursano, A. M., Sonnenberg, S. M. i Ursano, R. J. (2015). Physician-Patient Relationship. U *Psychiatry; Tasman, A., Kay, J., Lieberman, J.A., First, M.B., Riba, M.B., Urd.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, str. 20–33. ISBN 978-1-118-75337-8.*
- Valeriani, M., Le Pera, D., Restuccia, D., De Armas, L., Maiese, T., Tonali, P., Vigeveno, F. i Arendt-Nielsen, L. (2005). Segmental inhibition of cutaneous heat sensation and of laser-evoked potentials by experimental muscle pain. *Neuroscience*, 136(1), 301-309. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.045>
- Vambheim, S. M. i Flaten, M. A. (2017). A systematic review of sex differences in the placebo and nocebo effect. *Journal of Pain Research*. 10, 1831–1839. DOI: [10.2147/JPR.S134745](https://doi.org/10.2147/JPR.S134745)
- Vambheim, S. M., Daniali, H. i Flaten, M. A. (2021). Placebo effects on stress, but not on pain reports. A multi-experiment study. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.639236>
- Vase, L., Riley III, J. L. i Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99(3), 443-452. DOI: [10.1016/S0304-3959\(02\)00205-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00205-1)
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, N. G. i Price, D. D. (2005). Increased Placebo Analgesia over Time in Irritable Bowel Syndrome (IBS) Patients Is Associated with Desire and

- Expectation but Not Endogenous Opioid Mechanisms. *Pain*, 115(3), 338–347. DOI: [10.1016/j.pain.2005.03.014](https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.014)
- Vase, L., Petersen, G. L., Riley J. L. i Price, D. D. (2009). Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*, 145(1-2), 36-44. DOI: [10.1016/j.pain.2009.04.008](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.008)
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. i Coleman, G. (1985). Conditioned placebo responses. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(1), 47-53. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.48.1.47>
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. i Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo phenomena: Further support. *Pain*, 38(1), 109-116. DOI: [10.1016/0304-3959\(89\)90080-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90080-8)
- Voudouris, N. J., Peck, C. L. i Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43(1), 121-128. DOI: [10.1016/0304-3959\(90\)90057-K](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90057-K)
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. i Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661), 1162-7. DOI: [10.1126/science.1093065](https://doi.org/10.1126/science.1093065)
- Wager, T. D., Matre, D. i Casey, K. L. (2006). Placebo effects in laser-evoked pain potentials. *Brain, Behavior and Immunity*, 20(3), 219-230. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.01.007>
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Leotti, L. A. i Rilling, J. K. (2011). Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *The Journal of Neuroscience*, 31(2), 439–452. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011>
- Wager, T. D. i Atlas, L. Y. (2015) The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nature Reviews Neuroscience*. 16, 403-418. DOI: [10.1038/nrn3976](https://doi.org/10.1038/nrn3976)
- Wager, T. D., Scott, D. J. i Zubieta, J. K. (2007). Placebo effects on human mu opioid activity during pain. *PNAS USA*, 104(26), 11056-61. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702413104>
- Wang, Y., Wang, J-Y. i Luo, F. (2011). Why self-induced pain feels less painful than externally generated pain: Distinct brain activation patterns in self - and externally generated pain. *PLoS ONE*, 6(8), e23536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023536>
- Wang Tang, C. i Colagiuri, B. (2013). Can an educational handout enhance placebo analgesia for experimentally-induced pain? *PLoS ONE*, 8(10), e77544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077544>

- Wang, R. S., Hall, K. T., Giulianini, F., Passow, D., Kaptchuk, T. J. i sur. (2017). Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. *JCI Insight*, 2(11), e93911. DOI: [10.1172/jci.insight.93911](https://doi.org/10.1172/jci.insight.93911)
- Watson, A., El-Dereby, W., Vogt, B. A. i Jones, A. K. (2007). Placebo analgesia is not due to compliance or habituation: EEG and behavioural evidence. *Neuroreport*, 18(8), 771–5. DOI: [10.1097/WNR.0b013e3280c1e2a8](https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280c1e2a8)
- Watson, A., El-Dereby, W., Iannetti, G. D., Lloyd, D., Tracey, I., Vogt, B. A., Nadeau, V. i Jones, A. K. P. (2009). Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*, 145(1), 24–30. DOI: [10.1016/j.pain.2009.04.003](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.04.003)
- Watson, A., Power, A., Brown, C., El-Dereby, W. i Jones, A. (2012) Placebo analgesia: cognitive influences on therapeutic outcome. *Arthritis Research and Therapy*; 14(2), 206. DOI: [10.1186/ar3783](https://doi.org/10.1186/ar3783)
- Whalley, B., Hyland, M. E., i Kirsch, I. (2008). Consistency of the placebo effect. *Journal of psychosomatic research*, 64(5), 537–541. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.11.007>
- Wickramasekera, I. A. (1980). A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model. *Biofeedback and Self Regulation*, 5(1), 5-18. DOI: [10.1007/BF00999060](https://doi.org/10.1007/BF00999060)
- Wickramasekera, I. A. (1985). A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. In: White, L., Tursky, B., Schwartz, G.E., Ur. *Placebo: theory, research and mechanisms*. The Guilford Press (1985), str. 255-87.
- Wrobel, N., Wiech, K., Forkmann, K., Ritter, C. i Bingel, U. (2014). Haloperidol blocks dorsal striatum activity but not analgesia in placebo paradigm. *Cortex*, 57, 60-73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.02.023>
- Yoshida, W., Seymour, B., Koltzenburg, M. i Dolan, R. J. (2013). Uncertainty increases pain: Evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *The Journal of Neuroscience*, 33(13), 5638-5646. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4984-12.2013>
- Zhou, E. S., Hall, K. T., Michaud, A. L., Blackmon, J. E., Partidge, A. H. i Recklitis, C. J. (2018). Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: a randomized trial. *Supportive Care in Cancer*, 27, 2179-2187. DOI: [10.1007/s00520-018-4477-6](https://doi.org/10.1007/s00520-018-4477-6)
- Zion. S. R. i Crum, A. J. (2018). Chapter Eight - Mindsets Matter: A new Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *International Review of Neurobiology*, 138, 137-160. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2018.02.002>
- Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A. i sur. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *The*

Journal of Neuroscience, 25(34), 7754–7762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>

Zubieta, J., Yau, W., Scott, D. i Stohler, C. S. (2006). Belief of Need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain, Behavior and Immunity*, 20(1), 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.08.006>

8. PRILOZI

Prilog 1. *Raspodjela sudionika s obzirom na smjer studija/ zanimanje (N = 68).*

| Smjer studija/ zanimanje | <i>f</i> | % |
|--|----------|-------|
| sestrinstvo | 13 | 19.1 |
| fizioterapija | 11 | 16.2 |
| psihologija | 5 | 7.3 |
| bez odgovora | 4 | 5.9 |
| kemijsko inženjerstvo | 4 | 5.9 |
| medicina | 3 | 4.4 |
| radiološka tehnologija | 3 | 4.4 |
| radna terapija | 3 | 4.4 |
| farmacija | 2 | 2.9 |
| teologija | 2 | 2.9 |
| hispanistika i povijest umjetnosti | 1 | 1.5 |
| kemija - znanstveni smjer | 1 | 1.5 |
| arhitektura | 1 | 1.5 |
| kontrolor leta | 1 | 1.5 |
| kozmetičar | 1 | 1.5 |
| matematika | 1 | 1.5 |
| doktorski studij biokemije | 1 | 1.5 |
| naftno rudarstvo | 1 | 1.5 |
| poslovna ekonomija-trgovinsko poslovanje | 1 | 1.5 |
| pravni fakultet - socijalni rad | 1 | 1.5 |
| ekonomija | 1 | 1.5 |
| računalna znanost | 1 | 1.5 |
| analitičar | 1 | 1.5 |
| sanitarni tehničar | 1 | 1.5 |
| sanitarno inženjerstvo | 1 | 1.5 |
| sportska rekreacija | 1 | 1.5 |
| učiteljski | 1 | 1.5 |
| upravni referent | 1 | 1.5 |
| Ukupno | 68 | 100.0 |

Prilog 2. *Raspodjela sudionika s obzirom na učestalost korištenja analgetika (N = 67).*

| | <i>f</i> | % |
|-------------------------|----------|------|
| svaki dan | 0 | 0 |
| više puta tjedno | 3 | 4,4 |
| nekoliko puta u mjesecu | 13 | 19,1 |
| jednom mjesečno | 21 | 30,9 |
| ne koristim analgetike | 22 | 32,4 |
| par puta godišnje | 8 | 11,8 |

Prilog 3. Prikaz uvjeta provedbe ispitivanja i dijela aparature. Na kažiprst i prstenjak nedominantne ruke postavljene su elektrode, dok sudionik kažiprst dominantne ruke drži na gumbu za reagiranje. Ispred njega se na posebnoj platnu nalazi signalna žarulja, a iznad nje su vidljivo postavljene skale procjene jačine i neugode doživljene boli. Elektrode, gumb za reagiranje i signalna žarulja povezane su s Digitimer uređajem za zadavanje električnih podražaja te osobnim računalom.



Prilog 4. Pristanak na sudjelovanje u istraživanju.

Naziv istraživanja: Provjera djelotvornosti novog analgetskog gela na ublažavanje boli

Istraživači: Prof. dr. sc. Dragutin Ivanec, doc. dr. sc. Damir Lučanin, prof. v. š., Nikolina Šaravanja, asistentica na projektu.

Svrha istraživanja: Ovo istraživanje ima za svrhu testirati novi analgetski gel (kremu) na našem tržištu za kojeg strana istraživanja pokazuju da je djelotvorniji u suzbijanju boli od drugih najčešće korištenih analgetskih gelova u Republici Hrvatskoj. Djelotvornost se pokazala i kod pacijenata s kroničnom boli i kod akutnih sportskih bolnih ozljeda. Zbog složenosti postupka i velike varijabilnosti boli kod kronične boli, provodimo ovo eksperimentalno istraživanje kako bi se pokazala djelotvornost gela kod zdravih sudionika gdje će se bol izazivati vanjskim podraživanjem.

Postupak istraživanja: U istraživanju će se zadavati električni podražaji na prste nedominantne ruke, kratkog trajanja koji mogu biti blago neugodni ili bolni, ovisno o jačinama. Cjelokupno istraživanje se sastoji od dva dolaska. Danas će Vam biti zadano 50-ak električnih podražaja različite jačine. Vaš će zadatak biti da za svaki podražaj procijenite njegovu jačinu i neugodu koju on kod Vas izaziva. Imat ćete i vrlo jednostavan zadatak što brže pritisnuti jedan gumb na uređaju u trenutku čim osjetite podražaj. Kako biste se uvježbali u zadatku davanja procjena i brzom reagiranju, najprije ćete proći uvježbavanje. Električni podražaji zadaju se tako da se na prste stave dvije elektrode kroz koje se daje struja. Podraživanje će uz pomoć aparature voditi uvježbani eksperimentator koji će tijekom cijelog testiranja biti u blizini sudionika. Svrha prvog dolaska jest da se svaki sudionik osobno upozna sa strujnim podraživanjem i cjelokupnim postupkom, a sudionici će ispuniti i par kratkih anketnih upitnika. Pri drugom dolasku bit će Vam zadan ponovo određeni broj električnih podražaja (do 50-ak sličnih podražaja kao i iz ovog prvog dijela pokusa) uz primjenu analgetskog gela, a Vaša će zadaća ponovo biti procijeniti njihovu jačinu i neugodu koju izazivaju te svaki puta što brže reagirati jednostavnim pritiskom na gumb čim osjetite podražaj. Testiranje pri prvom dolasku trajat će do 30 min., a pri drugom dolasku do 45 min. uključujući stanku od 15ak min. Pri drugom dolasku bit ćete prigodno nagrađeni.

Rizici, stres, neugoda: U ovom istraživanju ne postoje rizici po zdravlje ispitanika (kako fizičko tako i psihičko). Jedino treba imati na umu da zadavanje električnih podražaja dovodi kod

ispitanika do doživljaja manje ili veće neugode i boli. S obzirom da se podražaji zadaju pomoću instrumenta koji je provjeren i siguran (licenciran za primjenu na ljudima), ne postoji rizik od „strujnog udara“ koji bi za ispitanike bio opasan ili mogao dovesti do oštećenja. Kod nekih sudionika se na mjestima zadavanja električnih podražaja može javiti blago prolazno crvenilo. Ovisno o postavljanju elektroda (mali pomaci u mjestu njihovog postavljanja), kod nekih ispitanika električno podraživanje može dovesti do kontrakcija mišića. One nisu znak opasnosti već se radi o prirodnom pokretu mišića stimuliranih strujom. Za analgetske gelove koji će se koristiti u istraživanju pokazalo se da nisu imali nikakve štetne nuspojave poput crvenila kože, osjeta svrbeža i sličnih reakcija. Prihvatanje sudjelovanja u ovom istraživanju je dobrovoljno i u svakom trenutku možete odustati od mjerenja, bez ikakvih posljedica. Sudjelovanje u istraživanju potvrđujete potpisom.

Ostale informacije: Individualni rezultati ovog istraživanja bit će poznati samo istraživaču i nigdje neće biti povezani s imenom i prezimenom ispitanika. U javnom objavljivanju rezultata koristit će se samo rezultati na skupnoj razini koji neće ni na koji način biti povezani sa imenima ispitanika. Nakon završetka istraživanja ispitanici mogu biti upoznati sa vlastitim rezultatima, ako za to pokažu interes. Provedbu istraživanja odobrilo je nadležno etičko povjerenstvo. U cilju dobro provedenog testiranja, važno je da na mjerenje dođete prema planu, tj. dva puta.

Ime i prezime sudionika: _____

Potpis sudionika: _____; Datum: _____

Prilog 5. Upitnici primijenjeni u istraživanju, redom Upitnik bolne osjetljivosti, Upitnik katastrofiranja u vezi boli, Skala emocionalne stabilnosti iz IPIP-50 upitnika te Upitnik socio-demografskih podataka. STAI skale za procjenu anksioznosti kao stanja i kao crte ličnosti nisu priložene.

Šifra: ___; ___; ___ (obvezno upisati!)

Prva dva slova imena majke; zadnja dva slova imena oca; zadnje dvije znamenke broja mobitela (telefona) pr. MA AR 45

UBO

Dolje se nalazi niz kratkih opisa svakodnevnih situacija, koju trebate zamisliti što zornije, tj. u koje se trebate uživjeti. Nakon toga trebate dati svoju procjenu bi li ta situacija za Vas bila bolna ili ne i ako da, koliko bolna. Primjerice, na predloženoj skali **0** znači da nema nikakve boli, **1** znači da postoji tek zamjetljiva bol, a **10** znači da je to najjača bol koju možete zamisliti. Ostali brojevi označavaju jačinu boli u rasponu između navedenih krajnosti.

Dakle, na predloženoj skali označite (zaokružite) broj za **jačinu boli** koji najbolje odgovara boli u pojedinoj zamišljenoj situaciji.

Skala izgleda ovako:

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10
nema boli *najjača bol*
uopće *koju mogu zamisliti*

Imajte na umu da ovdje nema točnih ili netočnih odgovora, nas zanima Vaša osobna procjena jačine boli u pojedinoj situaciji.

Molimo Vas da pri procjeni jačine boli zanemariti *strah* ili *odbojnost* koju pojedina situacija može kod Vas izazvati. Važno je procijeniti samo jačinu boli.

1. Zamislite da ste jako udarili potkoljenicom u tvrdi brid, primjerice u rub niskog staklenog stolića.

Koliko bi to za Vas bilo bolno?

0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10

Na isti način označite jačinu boli i za ostale zamišljene situacije, na skalama ispod

| | | |
|-----|---|--|
| 2. | Zamislite da ste si opekli jezik vrlo vrućim napitkom. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 3. | Zamislite da nakon tjelesne aktivnosti imate laganu upalu mišića. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 4. | Zamislite da ste si priklještili prst ladicom. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 5. | Zamislite da se tuširate mlakom vodom. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 6. | Zamislite da na ramenima imate lagane opekline od sunčanja. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 7. | Zamislite da ste pri padu s bicikla ogrebli koljeno. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 8. | Zamislite da ste si pri jelu slučajno jako ugrizli jezik ili unutarnju stranu obraza. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 9. | Zamislite da bos hodate po hladnom podu od keramičkih pločica. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 10. | Zamislite da imate malu porezotinu na prstu te Vam neočekivano na tu ranu padne malo limunovog soka. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 11. | Zamislite da ste se vrškom prstom naboli na trn ruže. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 12. | Zamislite da gole ruke držite nekoliko minuta u snijegu ili da su dulje u kontaktu sa snijegom, npr. kad pravite grude. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 13. | Zamislite da se rukujete s nekim tko ima normalan stisak ruke. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 14. | Zamislite da se rukujete s nekim tko ima vrlo snažan stisak ruke. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 15. | Zamislite da zabunom primete vruć lonac za isto tako vruću dršku kako bi ga podigli. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 16. | Zamislite da nosite sandale i da Vam netko s teškom cipelom stane na nogu. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |
| 17. | Zamislite da osjetljivim dijelom lakta udarite u brid stola. | 0---1---2---3---4---5---6---7---8---9---10 |

PCS

Svi ljudi u jednom trenutku života dožive bol. Takva (bolna) iskustva mogu uključivati glavobolje, zubobolje, bol u zglobovima ili mišićima i bol u različitim dijelovima tijela. Ljudi su često izloženi situacijama koje mogu prouzročiti bol. Do boli mogu dovesti bolesti ili ozljede, a mogu i medicinski zahvati, poput različitih operacija.

Ljudi na pojavu boli reagiraju različito. Ovim upitnikom želimo doznati kako Vi reagirate na doživljaj boli. Prije svega zanimaju nas **vrste misli te osjećaji** koji se kod Vas javljaju kada Vas boli.

U tablici ispod navedene su tvrdnje koje opisuju različite misli i osjećaje koji mogu biti povezani s boli. Koristeći predloženu skalu, molimo Vas označite **učestalost** javljanja navedenih misli i osjećaja **kada Vi osjećate bol**. Uz svaku tvrdnju kao svoj odgovor zaokružite jedan broj koji prema dolje opisanoj skali označava učestalost pojedine Vaše reakcije. Značenje brojeva je:

0 - NIKADA *tako ne mislim/osjećam*

1 - RIJETKO *tako mislim/osjećam*

2 - PONEKAD *tako mislim/osjećam*

3 - ČESTO *tako mislim/osjećam*

4 - UVIJEK *tako mislim/osjećam*

Kada me boli...

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Brinem se cijelo vrijeme o tome hoće li bol prestati | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Osjećam da ne mogu dalje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Užasno je i mislim da mi nikad neće biti bolje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Strašno je i osjećam kako me bol svladava | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Osjećam da to ne mogu više izdržati | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Bojim se da će se bol pogoršati | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Stalno mislim na druge epizode boli | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Očajnički želim da bol prestane | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Čini mi se da bol ne mogu izbaciti iz glave | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Stalno mislim o tome koliko me boli | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Stalno mislim o tome koliko jako želim da bol prestane | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ne mogu učiniti ništa da smanjim intenzitet boli | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Pitam se bi li mi se moglo dogoditi nešto ozbiljno | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Autorsko pravo 1995 Michael J.L. Sullivan. Preuzeto s dozvolom

IPIP – N

Dolje su navedene tvrdnje koje opisuju ljudsko ponašanje. Molimo Vas da upotrijebite niže navedenu skalu procjene kako biste opisali u kolikoj se mjeri svaka od tvrdnji odnosi na Vas. Opišite sebe onakvim kakvi ste sada, općenito, a ne kakvi biste željeli biti u budućnosti. Iskreno opišite sebe kako se vidite u odnosu sa drugim ljudima koje poznajete, istog spola i Vaše dobi. Tako se onda možete opisati na iskren način. Molimo Vas pročitajte svaku tvrdnju pažljivo i zaokružite na skali od 1 do 5 broj koji Vas najbolje opisuje. Napominjemo da ovdje nema točnih i neočnih odgovora. Brojevi imaju sljedeće značenje:

- 1- U potpunosti netočno
- 2- Uglavnom netočno
- 3- Niti netočno niti točno
- 4- Uglavnom točno
- 5- U potpunosti točno

| | | | | | | |
|-----|--------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 1. | Često mijenjam raspoloženje. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. | Većinom sam opušten. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. | Brinem o stvarima. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. | Rijetko se osjećam utučeno. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. | Lako me omesti. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. | Lako se uzrujam. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. | Lako se uznemirim. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. | Imam učestale promjene raspoloženja. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. | Lako se naljutim. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. | Često se osjećam utučeno. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

SPOL: M Ž

DOB (upisati u godinama): _____

- STATUS: a) student
 b) nezaposlen
 c) zaposlen

Zanimanje: _____

Bolujete li od neke kronične bolesti: DA NE

Ako da, od koje? _____

Koliko često uzimate analgetike (lijekove za ublažavanje boli)?

- a) Svaki dan
- b) Više puta tjedno
- c) Nekoliko puta u mjesecu
- d) Jednom mjesečno
- e) Ne koristim analgetike
- f) Nešto drugo: _____

Prilog 6. Pitanja kojima se provjeravao trenutni zdravstveni status sudionika.

Šifra: __ __; __ __; __ __ (obvezno upisati!)

Prva dva slova imena majke; zadnja dva slova imena oca; zadnje dvije znamenke broja mobitela (telefona) pr. MA AR 45

- | | | |
|---|----|----|
| Je li Vas trenutno nešto boli? | DA | NE |
| Jeste li možda danas uzimali neke tablete ili gelove za ublažavanje boli? | DA | NE |
| Imate li nekih kardiovaskularnih, neuroloških problema ili problema s cirkulacijom? | DA | NE |
| Koristite li trenutno ikakve lijekove? | DA | NE |
| Imate li kakvih problema s kožom na rukama ili alergijama? | DA | NE |

Prilog 7. Shematski prikaz postupka istraživanja u pojedinim skupinama.

| Situacija | Dolazak 1 | Dolazak 2 – faza 1 | Dolazak 2 – faza 2 |
|---|---|---|---|
| Skupina | | | |
| Kontrolna skupina | | STAI-S (stanka 15 min) Mjerenje ZV* | (stanka 15 min) Mjerenje ZV* STAI-S |
| Eksperimentalna 1 (očekivanja uputom) | Upoznavanje s podražajnom situacijom i uvježbavanje, reakcije na 90 podražaja (3 serije od 30 podražaja) Mjerenje ZV - 48 podražaja koji će se koristiti i u fazi 2 drugog dolaska | Apliciranje kreme uz uputu. STAI-S (stanka od 15 min) Mjerenje ZV* | Apliciranje kreme uz uputu (stanka od 15 min) Mjerenje ZV* STAI-S |
| Eksperimentalna 2 (očekivanja uputom + uvjetovanje) | Ispunjavanje upitnika | Apliciranje kreme uz uputu STAI-S (stanka od 15 min) Mjerenje ZV* uz prikriveno smanjenje jačine podražaja | Apliciranje kreme uz uputu (stanka od 15 min). Mjerenje ZV* uz apliciranje podražaja jednake jačine kao i prilikom prvog dolaska STAI-S |

*96 podražaja: 48 uz davanje procjena i 48 sa samo objektivnim mjerama

Prilog 8. Rezultati testiranja normaliteta distribucija korištenih kriterijskih mjera kod tri skupine sudionika prilikom prvog dolaska na mjerenje, Shapiro-Wilk testom.

| Varijabla | Kontrolna skupina ($N = 22$) | | | Očekivanja ($N = 22$) | | | Očekivanja + uvjetovanje ($N = 24$) | | |
|------------------|--------------------------------|-----------|----------|-------------------------|-----------|----------|---------------------------------------|-----------|----------|
| | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> |
| Jačina | .964 | 22 | .572 | .958 | 22 | .459 | .922 | 24 | .066 |
| Neugoda | .982 | 22 | .938 | .960 | 22 | .487 | .931 | 24 | .101 |
| VR | .930 | 22 | .124 | .846 | 22 | .006* | .864 | 24 | .005* |
| SR | .924 | 22 | .094 | .912 | 19 | .081 | .931 | 23 | .117 |
| STAI-S | .906 | 18 | .045* | .944 | 19 | .367 | .760 | 21 | <0.001* |
| UBO uk | .940 | 18 | .287 | .987 | 19 | .991 | .974 | 21 | .827 |
| UBO umjerena bol | .932 | 18 | .212 | .987 | 19 | .992 | .975 | 21 | .841 |
| UBO blaga bol | .959 | 18 | .592 | .967 | 19 | .721 | .978 | 21 | .888 |
| Katastrofiranje | .916 | 18 | .108 | .955 | 19 | .473 | .974 | 21 | .823 |
| Neuroticizam | .982 | 18 | .966 | .980 | 19 | .940 | .939 | 21 | .211 |
| STAI-O | .903 | 18 | .040* | .927 | 19 | .196 | .949 | 21 | .303 |

* $p < 0.05$; VR = vrijeme reakcije; SR = snaga reakcije

Prilog 9. Rezultati testiranja normaliteta distribucija korištenih mjera zavisne varijable kod tri skupine sudionika u posljednjem, kriterijskom mjerenju (nakon manipulacije u eksperimentalnim skupinama), Shapiro-Wilk testom.

| | Kontrolna skupina ($N = 22$) | | | Očekivanja ($N = 19$) | | | Očekivanja + uvjetovanje ($N = 23$) | | |
|---------|--------------------------------|-----------|----------|-------------------------|-----------|----------|---------------------------------------|-----------|----------|
| | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> | <i>S-W</i> | <i>df</i> | <i>p</i> |
| Jačina | .947 | 22 | .278 | .970 | 19 | .774 | .959 | 23 | .440 |
| Neugoda | .941 | 22 | .205 | .933 | 19 | .200 | .947 | 23 | .251 |
| VR | .926 | 22 | .101 | .914 | 19 | .086 | .900 | 23 | .025* |
| SR | .917 | 22 | .067 | .956 | 19 | .499 | .897 | 23 | .022* |

* $p < 0.05$

Prilog 10. Testiranje inicijalne ujednačenosti skupina, u prvom mjerenju, za varijable procjene jačine i neugode doživljene boli, po pojedinim jačinama podražaja, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>min</i> | <i>Max</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|--------------------|----------------------------|----------|-----------|------------|------------|----------|----------|------------|
| Jačina 2.9 mA | kontrolna | 13.21 | 0.894 | 0.5 | 28 | 0.674 | .513 | 0.020 |
| | očekivanja | 11.2 | 0.408 | 1.3 | 26.3 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 13.02 | 0.877 | 0.8 | 20.8 | | | |
| Jačina 3.06 mA | kontrolna | 14.25 | 0.557 | 0.5 | 26.8 | 0.712 | .494 | 0.021 |
| | očekivanja | 12.13 | 0.785 | 0.5 | 26.8 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 13.82 | 0.377 | 0.8 | 21.5 | | | |
| Jačina 3.22 mA | kontrolna | 15.25 | 0.929 | 0.8 | 27 | 0.653 | .524 | 0.020 |
| | očekivanja | 12.98 | 0.33 | 0.8 | 27 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 14.27 | 0.562 | 0.5 | 21.5 | | | |
| Jačina 3.37 mA | kontrolna | 16.39 | 0.164 | 0.5 | 28 | 0.855 | .430 | 0.026 |
| | očekivanja | 13.67 | 0.936 | 0.8 | 28.8 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 14.95 | 0.527 | 0.8 | 23 | | | |
| Neugoda 2.9 mA | kontrolna | 3.11 | 0.79 | 0 | 6.5 | 0.69 | .505 | 0.021 |
| | očekivanja | 3.52 | 0.144 | 0 | 7.5 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 3.79 | 1.983 | 0 | 7 | | | |
| Neugoda 3.06 mA | kontrolna | 3.31 | 0.766 | 0 | 6.5 | 0.503 | .607 | 0.015 |
| | očekivanja | 3.79 | 0.242 | 0 | 7.3 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 3.88 | 0.064 | 0 | 7 | | | |
| Neugoda 3.22 mA | kontrolna | 3.73 | 0.968 | 0.3 | 7.5 | 0.159 | .853 | 0.005 |
| | očekivanja | 3.96 | 0.486 | 0 | 8.8 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 4.1 | 0.132 | 0 | 7 | | | |
| Neugoda 3.37 mA | kontrolna | 4.01 | 0.047 | 0.5 | 8.5 | 0.075 | .928 | 0.002 |
| | očekivanja | 4.18 | 0.696 | 0 | 9.8 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 4.27 | 0.179 | 0 | 7 | | | |

Prilog 11. Testiranje inicijalne ujednačenosti skupina, u prvom mjerenju, za varijable vremena i snage reakcije, po pojedinim jačinama podražaja, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|------------|----------------------------|----------|-----------|----------|----------|------------|
| VR 2.9 mA | kontrolna | 242.65 | 77.055 | 0.388 | .680 | 0.013 |
| | očekivanja | 222.49 | 63.749 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 234.16 | 76.526 | | | |
| VR 3.06 mA | kontrolna | 235.53 | 72.208 | 1.138 | .327 | 0.034 |
| | očekivanja | 196.35 | 101.449 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 217.32 | 82.759 | | | |
| VR 3.22 mA | kontrolna | 240.24 | 58.247 | 1.747 | .182 | 0.051 |
| | očekivanja | 194.21 | 100.533 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 219.89 | 81.343 | | | |
| VR 3.37 mA | kontrolna | 229.47 | 68.536 | 1.646 | .201 | 0.048 |
| | očekivanja | 187.87 | 92.221 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 221.56 | 80.606 | | | |
| S 2.9 mA | kontrolna | 1293.65 | 884.137 | 0.077 | .926 | 0.003 |
| | očekivanja | 1304.36 | 878.118 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 1214.3 | 727.408 | | | |
| S 3.06 mA | kontrolna | 1399.34 | 862.649 | 0.064 | .938 | 0.002 |
| | očekivanja | 1362.61 | 875.048 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 1309.76 | 801.438 | | | |
| S 3.22 mA | kontrolna | 1466.73 | 894.35 | 0.037 | .964 | 0.001 |
| | očekivanja | 1408.91 | 921.072 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 1399.16 | 863.563 | | | |
| S 3.37 mA | kontrolna | 1412.27 | 860.712 | 0.053 | .948 | 0.002 |
| | očekivanja | 1355.17 | 1009.433 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 1325.48 | 853.693 | | | |

*VR = vrijeme reakcije, S = snaga reakcije

Prilog 12. *Usporedba ujednačenosti skupina po pitanju učestalosti korištenja analgetika, anksioznosti kao crte ličnosti i kao stanja, opće bolne osjetljivosti, sklonosti katastrofiranju boli te neuroticizmu.*

| | | <i>N</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>Min</i> | <i>Max</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|-----------------------|----------------------------|----------|----------|-----------|------------|------------|----------|----------|------------|
| Korištenje analgetika | kontrolna | 22 | 3.18 | 0.958 | 2 | 5 | 0.187 | .830 | 0.006 |
| | očekivanja | 21 | 3.29 | 0.845 | 1 | 4 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 3.38 | 1.313 | 1 | 5 | | | |
| STAI-S | kontrolna | 22 | 1.54 | 0.348 | 1.1 | 2.35 | 0.43 | .652 | 0.052 |
| | očekivanja | 21 | 1.44 | 0.313 | 1 | 2.1 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 1.51 | 0.434 | 1.05 | 3.1 | | | |
| UBO | kontrolna | 18 | 4.25 | 1.325 | 2.14 | 6.57 | 0.024 | .977 | 0.001 |
| | očekivanja | 20 | 4.35 | 1.91 | 0.93 | 8.07 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 4.27 | 1.16 | 2 | 6.93 | | | |
| UBO umjerena bol | kontrolna | 18 | 5.5 | 1.707 | 3.14 | 8.71 | 0.097 | .907 | 0.003 |
| | očekivanja | 20 | 5.45 | 2.23 | 1.29 | 9.71 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 5.27 | 1.343 | 2.29 | 7.71 | | | |
| UBO blaga bol | kontrolna | 22 | 2.97 | 1.187 | 1.14 | 5.14 | 0.277 | .759 | 0.008 |
| | očekivanja | 22 | 3.13 | 1.625 | 0.57 | 6.57 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 3.26 | 1.176 | 1.14 | 6.14 | | | |
| Katastrofiranje boli | kontrolna | 22 | 19.6 | 9.907 | 4 | 37 | 0.263 | .770 | 0.008 |
| | očekivanja | 22 | 17.6 | 9.088 | 3 | 41 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 21 | 19.6 | 9.259 | 4 | 42 | | | |
| N ukupno | kontrolna | 22 | 2.86 | 0.642 | 1.2 | 3.9 | 0.045 | .956 | 0.001 |
| | očekivanja | 22 | 2.57 | 0.524 | 1.5 | 3.6 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 2.63 | 0.597 | 1.6 | 4 | | | |
| STAI-O | kontrolna | 22 | 1.9 | 0.363 | 1.3 | 2.95 | 0.457 | .635 | 0.005 |
| | očekivanja | 21 | 1.8 | 0.369 | 1.2 | 2.65 | | | |
| | očekivanja+kondicioniranje | 24 | 1.8 | 0.426 | 1.15 | 2.7 | | | |

Prilog 13. Testiranje statističke značajnosti razlika u subjektivnim procjenama jačine podražaja, u zadnjem mjeranju (nakon manipulacije), u eksperimentalnim u odnosu na kontrolnu skupinu, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|---------|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|------------|
| 2.9 mA | Kontrolna | 11.09 | 6.528 | 0.844 | .435 | 0.027 |
| | Očekivanja | 8.71 | 4.866 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 10.24 | 6.035 | | | |
| 3.06 mA | Kontrolna | 12.13 | 6.506 | 0.991 | .377 | 0.031 |
| | Očekivanja | 9.49 | 5.228 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 10.80 | 6.058 | | | |
| 3.22 mA | Kontrolna | 12.57 | 6.591 | 0.754 | .475 | 0.024 |
| | Očekivanja | 10.17 | 5.777 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 11.43 | 6.239 | | | |
| 3.37 mA | Kontrolna | 13.28 | 6.900 | 0.671 | .515 | 0.022 |
| | Očekivanja | 10.89 | 6.479 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 12.11 | 6.377 | | | |

Prilog 14. Testiranje statističke značajnosti razlika u subjektivnim procjenama neugode doživljene boli u zadnjem mjerenju (nakon manipulacije), u eksperimentalnim u odnosu na kontrolnu skupinu, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|---------|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|------------|
| 2.9 mA | Kontrolna | 2.54 | 1.757 | 0.058 | .943 | 0.002 |
| | Očekivanja | 2.46 | 1.580 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 2.64 | 1.777 | | | |
| 3.06 mA | Kontrolna | 2.91 | 1.805 | 0.016 | .984 | 0.001 |
| | Očekivanja | 2.82 | 1.760 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 2.84 | 1.818 | | | |
| 3.22 mA | Kontrolna | 3.03 | 1.731 | 0.006 | .994 | 0.000 |
| | Očekivanja | 3.03 | 1.982 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 3.09 | 2.022 | | | |
| 3.37 mA | Kontrolna | 3.34 | 1.878 | 0.014 | .986 | 0.000 |
| | Očekivanja | 3.24 | 2.355 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 3.26 | 2.114 | | | |

Prilog 15. Testiranje statističke značajnosti razlika u vremenu reakcije na bolne podražaje, u zadnjem mjerenju (nakon manipulacije), u eksperimentalnim u odnosu na kontrolnu skupinu, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|---------|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|------------|
| 2.9 mA | Kontrolna | 187.80 | 39.37 | 0.474 | .625 | 0.015 |
| | Očekivanja | 183.56 | 29.33 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 177.60 | 35.68 | | | |
| 3.06 mA | Kontrolna | 183.65 | 39.30 | 1.683 | .194 | 0.049 |
| | Očekivanja | 154.23 | 69.62 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 174.17 | 50.17 | | | |
| 3.22 mA | Kontrolna | 187.00 | 41.31 | 1.957 | .150 | 0.057 |
| | Očekivanja | 154.23 | 68.78 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 171.21 | 51.46 | | | |
| 3.37 mA | Kontrolna | 186.76 | 40.70 | 1.754 | .181 | 0.051 |
| | Očekivanja | 155.98 | 70.50 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 171.77 | 48.58 | | | |

Prilog 16. Testiranje statističke značajnosti razlika u snazi reakcije na bolne podražaje, u zadnjem mjerenju (nakon manipulacije), u eksperimentalnim u odnosu na kontrolnu skupinu, jednosmjernom analizom varijance.

| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>F</i> | <i>p</i> | η_p^2 |
|---------|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|------------|
| 2.9 mA | Kontrolna | 1269.84 | 828.46 | 0.734 | .484 | 0.024 |
| | Očekivanja | 1078.61 | 621.45 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 1385.92 | 947.85 | | | |
| 3.06 mA | Kontrolna | 1203.12 | 879.81 | 0.421 | .658 | 0.014 |
| | Očekivanja | 1093.05 | 633.03 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 1326.60 | 904.74 | | | |
| 3.22 mA | Kontrolna | 1259.56 | 829.27 | 0.426 | .655 | 0.014 |
| | Očekivanja | 1115.54 | 632.50 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 1352.85 | 966.12 | | | |
| 3.37 mA | Kontrolna | 1298.44 | 860.35 | 0.530 | .591 | 0.017 |
| | Očekivanja | 1130.18 | 680.42 | | | |
| | Očekivanja + uvjetovanje | 1405.84 | 997.03 | | | |

9. ŽIVOTOPIS

Nikolina Kanceljak (rođ. Šaravanja) rođena je u Mostaru, BiH 1992. god., gdje je završila opću gimnaziju. Na Studiju psihologije Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru dobila je 2013. godine diplomu prvostupnika psihologije, a 2016. god. diplomirala je na Odsjeku za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Za svoj diplomski rad 2016. god. primila je studentsku nagradu Hrvatskog psihološkog društva Bujasova zlatna značka za osobito vrijedan diplomski rad. U akademskoj godini 2014./15. dobila je posebnu rektorovu nagradu Sveučilišta u Zagrebu za istraživanje „Što kada bi cijepljenje bilo stvar izbora? Istraživanje o stavovima, znanjima i drugim aspektima odluke o cijepljenju u RH?“. Vježbenički staž obavila je u Domu za djecu i odrasle – žrtve obiteljskog nasilja Duga Zagreb. Od 2016. do 2021. god. zaposlena je kao asistentica na Studiju psihologije Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru te savjetovateljica u Savjetovalištu za studente. Izabrana je u suradničko zvanje asistenta u području opće psihologije te je sudjelovala u izvođenju nastave na većem broju kolegija kao što su Osnove psihologijske metodologije, Neeksperimentalne metode, Praktikum eksperimentalne psihologije I, II i III, Psihologija boli, Etika psihologijskih istraživanja. Poslijediplomski doktorski studij psihologije na Filozofskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2017. god.

Od 2021. god. zaposlena je u Društvu za psihološku pomoć u Zagrebu na mjestu voditeljice projekata, a od 2022. godine na mjestu voditeljice razvoja programa. 2022. god. položila je stručni ispit pri Hrvatskoj psihološkoj komori, čime je stekla osnovnu dopusnicu za samostalno obavljanje psihološke djelatnosti te je od tada članica Hrvatske psihološke komore.

U koautorstvu je do sada objavila šest znanstvenih i jedan stručni rad. Sudjelovala je i na ljetnoj školi studenata doktorskih studija *Ljubljana doctoral summer school: Mixed methods research design and analysis*. Svojim je priopćenjima sudjelovala na desetak domaćih i međunarodnih znanstvenih skupova.

Bibliografija:

Znanstveni radovi

- Perković, J., Dević, K., Hrkać, A., Šaravanja, N., Tomić, V., Krišto, B., Dukić, H., Vasilj, V. (2021). Relationship between education of pregnant women and listening to classical music with the experience of pain in childbirth and the occurrence of psychological symptoms in puerperium. *Psychiatria Danubina*, 33(13), 260-270.
- Šimić, J., Marušić, M., Gelo, M., Šaravanja, N., Mišak, A., Marušić, A. (2021). Long-term outcomes of 2-day training on planning and writing research on publication output of medical professionals: 11-year cohort study. *Learned publishing*, 34(4), 666-674. <https://doi.org/10.1002/leap.1418>
- Šaravanja, N. i Ivanec, D. (2020). Biološke osnove placebo učinka. *Journal of Applied Health Sciences*, 6(2), 279-295. DOI: [10.24141/1/6/2/10](https://doi.org/10.24141/1/6/2/10)
- Ljevak, I., Vasilj, I., Ćurlin, M., Šaravanja, N., Meštrović, T., Šimić, J. i Neuberg, M. (2020). The impact of shift work on psychosocial functioning and quality of life among hospital employed nurses: a cross-sectional comparative study. *Psychiatria Danubina*, 2(32), 262-265.
- Raguž, D., Ljevak, I., Romić, M., Šaravanja, N. i Brkić, K. (2020). Prosociality levels of University of Mostar students. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 11(2), 1204-1210.
- Ljevak, I., Raguž, D., Ladan, D., Šaravanja, N. i Romić, M. (2019). The correlation between academic achievement, daytime sleepiness and sleep habits among students of the Faculty of health studies in Mostar. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 10(12), 172 – 180.

Stručni radovi

- Bašić, E., Šaravanja, N. i Barić, Ž. (2018). Zadovoljstvo boravkom u sigurnoj kući žena žrtava obiteljskog nasilja. *Ljetopis socijalnog rada*, 25(3), 451-479. DOI: [10.3935/ljsr.v25i3.237](https://doi.org/10.3935/ljsr.v25i3.237)