

**Köteles Ferenc**

**A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságai  
által kiváltott elvárások vizsgálata  
- A placebo-hatás háttértényezői**

**Doktori disszertáció**

**2009**

- Szerző:** Köteles Ferenc
- Cím:** A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságai által kiváltott elvárások vizsgálata – A nocebo hatás háttértényezői
- Témavezető:** Prof. Dr. Bárdos György, a biológiai tudomány kandidátusa, ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék; ELTE Egészségfejlesztési és Sporttudományi Intézet
- Doktori Iskola:** Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Doktori Iskola
- Vezető:** Prof. Dr. Hunyady György, az MTA r. tagja
- Doktori Program:** Személyiség- és Egészségpszichológiai Program
- Vezető:** Prof. Dr. Oláh Attila, a pszichológiai tudomány kandidátusa

#### **A Bíráló Bizottság tagjai:**

- Elnök:** Prof. Dr. Ádám György, az MTA r. tagja, professor emeritus, *ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék*
- Titkár:** Dr. Demetrovics Zsolt, PhD, egyetemi adjunktus, *ELTE Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék*
- Tagok:** Dr. Komlós Anna, PhD, egyetemi docens, *ELTE Tanácsadás Pszichológiai Intézeti Központ*
- Dr. Lévay György, a biológiai tudomány kandidátusa, főosztályvezető, *EGIS Gyógyszergyár, Budapest*
- Dr. Urbán Róbert, PhD, egyetemi docens, *ELTE Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék*
- Bírálok:** Dr. Varga Katalin, PhD, egyetemi docens, *ELTE Affektív Pszichológiai Intézeti Központ*
- Dr. Bódizs Róbert, PhD, tudományos főmunkatárs, *Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet; BME Kognitív Tudományi Tanszék*

**Benyújtás dátuma:** Budapest, 2009. október

# Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Ábrák jegyzéke	6
Táblázatok jegyzéke	7
Köszönetnyilvánítások	9
Bevezetés	10
I. Elméleti rész	12
I.1. A placebo-hatás	12
I.1.1. A teljes gyógyszerhatás elemei, specifikus vs. nem specifikus hatások	12
I.1.2. A placebo-hatás - definíciók és elméletek	14
I.1.2.1. Definíciók	14
I.1.2.2. Észlelt vs. valódi placebo-hatás	15
I.1.2.3. Mire hat a placebo? Objektív vs. szubjektív hatások	17
I.1.2.4. Háttérmechanizmusok	18
I.1.3. A placebo-jelenségkörrel kapcsolatos etikai problémák	22
I.1.3.1. Az egészségi hátrány kérdései és lehetséges megoldásuk	22
I.1.3.2. Az erkölcsi hátrány dilemmái	23
I.1.3.3. Etikai-filozófiai megközelítések	24
I.1.3.4. Megoldási javaslatok	26
I.1.4. Személyiségváltozók a placebo-hatásban	28
I.1.4.1. Bevezetés	28
I.1.4.2. Analitikus megközelítések	29
I.1.4.3. Korai kutatások	30
I.1.4.4. Személyiségvonások kavalkádja	32
I.1.4.5. Szuggesztibilitás	32
I.1.4.6. Szociabilitás	33
I.1.4.7. Vallásosság	34
I.1.4.8. Társas konformitás	34
I.1.4.9. Diszpozicionális optimizmus	35
I.1.4.10. Vonás-környezet interakciók	36
I.1.4.11. Személyes éntudatosítás	37
I.1.4.12. A gyógyulásba vetett hit, remény	38
I.1.4.13. Szorongás	39
I.1.4.14. Motivációk	40
I.1.4.15. Attribúció	41
I.1.4.16. Kognitív disszonancia-redukció	43
I.1.4.17. Szintézis: a placebo-válasz mint énvédelem	44
I.1.5. A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságainak szerepe a placebo-hatásban	47
I.1.5.1. Bevezető	47

I.1.5.2. Presztízs: újdonság, ár, márkanév	47
I.1.5.3. Adagolás	48
I.1.5.4. Gyógyszerforma	49
I.1.5.5. Íz	50
I.1.5.6. Alak, méret	51
I.1.5.7. Szín	51
I.1.5.8. Egyéb tényezők	56
I.1.5.9. Lehetséges hatásmechanizmusok	56
I.1.5.10. Gyógyszerek hatásosságának fokozása	59
I.1.5.11. Compliance, adherence	59
I.2. A nocebo-hatás	61
I.2.1. A nocebo-hatás – definíciók és elméletek	61
I.2.1.1. Definíciók	61
I.2.1.2. Tünetbeszámoló	63
I.2.1.3. Mechanizmusok	64
I.2.1.4. Klasszikus kondicionálás	64
I.2.1.5. Társas tanulás	65
I.2.1.6. Stressz, szorongás, depresszió	65
I.2.1.7. Közvetlen beidegzésen alapuló hatások (Elvárások 1.)	66
I.2.1.8. Fájdalom (Elvárások 2.)	67
I.2.1.9. Introspekció, fókuszált figyelem, amplifikáció (Elvárások 3.)	68
I.2.1.10. Környezeti ingerek (Elvárások 4.)	69
I.2.1.11. Trauma, disszociáció, konverzió, szomatizáció	70
I.2.1.12. A tabletták anyaga	71
I.2.1.13. Betegségek tünetei	71
I.2.1.14. Kontrolligény és hibás oktulajdonítás (attribúció)	71
I.2.1.15. A gyógyszer hatásosságának monitorozása	73
I.2.1.16. Terápiás rezisztencia	73
I.2.1.17. Önbüntetés, büntudat	73
I.2.1.18. Tömegjelenségek	74
I.2.1.19. Másodlagos betegséglényök	74
I.2.1.20. Tudatos szimuláció	74
I.2.2. Nocebo vs. placebo	75
I.2.3. A nocebo-hatással kapcsolatos etikai problémák	77
I.2.3.1. Betegtájékoztató és nocebo-hatás	77
I.2.3.2. A nem-specifikus tünetek kezelése	78
I.2.3.3. A nem-specifikus tünetek keletkezésének vizsgálata	80
I.2.4. Személyiségváltozók a nocebo-hatásban	81
I.2.4.1. Bevezető	81
I.2.4.2. Nem, életkor és kulturális különbségek	83

I.2.4.3. A negatív affektivitás és korrelátumai	83
I.2.4.4. Introspekció, befelé forduló figyelem	84
I.2.4.5. Szomatoszenzoros amplifikáció (SSAS)	86
I.2.4.6. Szomatizációs hajlam	87
I.2.4.7. Diszpozicionális optimizmus	89
I.2.4.8. Abszorpció	89
I.2.4.9. Összefoglalás	90
I.2.5. A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságainak szerepe a nocebo-hatásban	91
I.2.5.1. Adagolás	91
I.2.5.2. Íz	91
I.2.5.3. Alak, méret	91
I.2.5.4. Szín	92
I.2.5.5. Egyéb megfontolások	92
I.2.5.6. Összefoglalás	92
I.3. Placebo- és nocebo-hatás – evolúciós perspektívából	93
I.3.1. Placebo és evolúció - elméletek	93
I.3.2. A specificitás problémája	96
I.3.3. Speciálisan humán vonatkozások - tudat és kultúra	97
I.3.4. Összegzés és kitekintés	98
I.4. Vizsgálati hipotézisek	100
II. Empirikus rész	103
II.1. Első kutatási fázis. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar verziójának elkészítése és pszichometriai vizsgálata	103
II.1.1. A vizsgálat célja, hipotézisek	103
II.1.2. Módszer	104
II.1.3. Eredmények	107
II.1.4. Megbeszélés	112
II.1.5. Összegzés és továbblépés	113
II.2. Második kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatás-elvárások és azok pszichológiai hátterének vizsgálata egyetemista mintán (elővizsgálat)	114
II.2.1. A vizsgálat célja, hipotézisek	114
II.2.2. Módszer	114
II.2.3. Eredmények	116
II.2.4. Megbeszélés	125
II.2.5. Összegzés és továbblépés	126
II.3. Harmadik kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatás-elvárások és azok pszichológiai hátterének vizsgálata betegmintán	127
II.3.1. A vizsgálat célja, hipotézisek	127
II.3.2. Módszer	127
II.3.3. Eredmények	128
II.3.4. Megbeszélés	136

II.3.5. Összegzés és továbblépés	137
II.4. Negyedik kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatások és azok pszichológiai hátterének kísérletes vizsgálata egyetemista mintán	138
II.4.1. A vizsgálat célja, hipotézisek	138
II.4.2. Módszer	139
II.4.3. Eredmények	142
II.4.4. Megbeszélés	148
II.4.5. Összegzés	149
II.5. Az empirikus rész eredményeinek megbeszélése, következtetések	150
II.5.1. A nem szerepe a mellékhatás-elvárások kialakulásában (1. hipotézis)	150
II.5.2. A vonásszorongság szerepe a mellékhatás-elvárások kialakulásában (2. hipotézis)	150
II.5.3. A szomatoszenzoros amplifikáció szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (3. hipotézis)	151
II.5.4. A szomatizációs hajlam szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (4. hipotézis)	151
II.5.5. A diszpozicionális optimizmus szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (5. hipotézis)	152
II.5.6. A korábbi tapasztalatok és a gyógyszereszedési gyakoriság szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (6. hipotézis)	152
II.5.7. Az elvárások szerepe a mellékhatások kialakulásában (7. hipotézis)	152
II.5.8. A tabletták egyes érzékszervi tulajdonságainak szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (8-10. hipotézis)	153
II.5.9. A vizsgált változók hatásának összegzése a saját és az irodalmi adatok alapján	154
II.5.10. A vizsgálatsorozat korlátai, továbblépési lehetőségek	154
II.5.11. Kitekintés	155
Irodalomjegyzék	160
Függelékek	185
1. Függelék. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála szabadon felhasználható magyar verziója és az angol eredeti	186
2. Függelék. A vizsgálatsorozat 2. és 3. fázisában használt kérdőív-csomag	187
3. Függelék. A 4. vizsgálati fázisban használt kétféle gyógyszer a tároló fiolákban	194
4. Függelék. A 4. vizsgálati fázisban használt, a kooperativitási torzitást mérő kérdőív	195
5. Függelék. A 4. vizsgálati fázis etikai engedélye	196
6. Függelék. A vizsgálat 4. fázisában használt tájékoztató és a résztvevők által aláírt beleegyezési nyilatkozat	197

## Ábrák jegyzéke

- I.1. Ábra A teljes gyógyszerhatás komponensei (Helman, 2001 alapján)
- I.2. Ábra Az észlelt és a valódi placebo-hatás (Ernst és Reschl, 1995 alapján)
- I.3. Ábra A recept nélkül kapható, tablettá formájú fájdalomcsillapítók külső szerinti megoszlása (millió doboz, 2006-os forgalmazói adatok alapján)
- I.4. Ábra A recept nélkül kapható, tablettá formájú görcsoldók külső szerinti megoszlása (millió doboz, 2006-os forgalmazói adatok alapján)
- I.5. Ábra Gisjbers Van Wijk és munkatársai (1996) tünetpercepció modellje
- I.6. Ábra Kolk és munkatársai egyszerűsített tünetpercepció modellje (Rózsa és Kő, 2007 alapján)
- I.7. Ábra Kirmayer és Young (1998) szomatizációs modellje (Kulcsár, Rózsa és Kökönyei, 2004 alapján)
- II.1.1. Ábra Az SSAS-pontszámok eloszlása az egyetemista mintán
- II.1.2. Ábra Az SSAS-pontszámok eloszlása a betegmintán
- II.1.3. Ábra Az útvonalelemzés során vizsgált elméleti struktúra a beteg és az egyetemista esetében talált sztenderdizált regressziós együtthatókkal (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ )
- II.2.1. Ábra Az egyes tabletták összesített mellékhatás-elhárás pontszámai (95%-os konfidencia intervallumok)
- II.2.2. Ábra Fejfájás és izgatottság, ingerlékenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.2.3. Ábra Szívdobogásérzet, gyors szívverés és magas vérnyomás - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.2.4. Ábra Szellemi tompaság, álmoság és fáradtság, erőtlenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.2.5. Ábra Szédülés és gyomorfájás, gyomorégés - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.2.6. Ábra Hasmenés, laza széklet és émelygés, hányinger - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.3.1. Ábra Az egyes összesített tabletták mellékhatás-elhárás pontszámai (95%-os konfidencia intervallumok)
- II.3.2. Ábra Fejfájás és izgatottság, ingerlékenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.3.3. Ábra Szívdobogásérzet, gyors szívverés és magas vérnyomás - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.3.4. Ábra Szellemi tompaság, álmoság és fáradtság, erőtlenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.3.5. Ábra Szédülés és gyomorfájás, gyomorégés - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.3.6. Ábra Hasmenés, laza széklet és émelygés, hányinger - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elhárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)
- II.5.1. Ábra A vizsgált változók hatása a mellékhatás-elhárásokra és a tünetképzésre

## Táblázatok jegyzéke

- I.1. Táblázat A tágabb értelemben vett placebo-hatás legfontosabb faktorai
- I.2. Táblázat A betegek felosztása a placebo-kezelésre adott válaszok alapján (Shapiro és mtsai, 1980)
- I.3. Táblázat A pozitív reaktorokat a többi csoporttól (negatív reaktorok, semleges reaktorok, stb.) elkülönítő tulajdonságok a fontosabb korai vizsgálatok eredményei szerint
- I.4. Táblázat Egyes kapszulaszínek és hatások közötti kapcsolatok fehér és afroamerikai mintán (Buckalew és Coffield, 1982a,1982b alapján)
- I.5. Táblázat Egyes gyógyszerek hatásosságát leginkább fokozó színek (a résztvevők által leggyakrabban választott színek %-os arányai; Sebellico, 1989 alapján)
- I.6. Táblázat Kapszulaszínek és szervrendszerek közötti várt kapcsolatok (Buckalew és Ross, 1991 alapján)
- I.7. Táblázat A legfontosabb placebo-mellékhatások gyakorisága néhány korai vizsgálat eredményei szerint
- I.8. Táblázat A placebo- és a nocebo-jelenségkör közötti fontosabb különbségek
- II.1.1. Táblázat A vizsgálatban használt kérdőívek belső konzisztencia adatai (Cronbach- $\alpha$  értékek)
- II.1.2. Táblázat A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála magyar verziójának korrigált item-totál korrelációs értékei a két mintán
- II.1.3. Táblázat Az SSAS egyes tételeinek átlagai és szórásai a két mintán
- II.1.4. Táblázat A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok eredményei (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  $p < 0,01$ ; \*\*:  $p < 0,001$ )
- II.1.5. táblázat A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála magyar verziója, valamint a szociodemográfiai adatok és a validálásra használt skálák közötti együttjárások a két mintán (Kendall-tau-korrelációs koefficiensek; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$  \*\*\* =  $p < 0,001$ )
- II.1.6. Táblázat A Szomatoszenzoros Amplifikáció pontértékek leíró statisztikai adatai nemek és végzettség szerinti bontásban a két mintán (átlagok és szórások)
- II.1.7. Táblázat A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis két lépésének eredményei (kimeneti változó: SSAS pontszám bináris formája)
- II.2.1. Táblázat A vizsgálatba bevont tabletták jellemzői (rövidítések: FKö = fehér, közepes méretű kerek; PKi = piros, kisméretű kerek; KKi = kék, kisméretű, kerek; FKí = fehér, kisméretű kerek; SKi = sárga, kisméretű kerek, FO = fehér, oblong)
- II.2.2. Táblázat A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói
- II.2.3. Táblázat A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok eredményei (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )
- II.2.4. Táblázat Az elemzések során felhasznált változók együttjárásai (Kendall-tau együttjáthatók; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )
- II.2.5. Táblázat A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis utolsó lépésének eredményei (kimeneti változó: teljes elvárás-pontszám bináris formája)
- II.2.6. Táblázat Az egyes tabletták átlagos mellékhatás-elvárás pontszámainak leíró statisztikai adatai



- II.2.7. Táblázat Az egyes mellékhatás-elvárások összegzett átlagpontszámainak leíró statisztikai adatai
- II.2.8. Táblázat Az egyes mellékhatás-elvárás pontszámok tabletták közötti viszonyait vizsgáló varianciaanalízisek fontosabb paraméterei
- II.3.1. Táblázat A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói
- II.3.2. Táblázat A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók normalitásvizsgálatának adatai (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,001$ )
- II.3.3. Táblázat Az elemzések során felhasznált változók együttjárásai (Kendall-tau együtthatók; \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,01$ ; \*\*\*:  
 $p < 0,001$ )
- II.3.4. Táblázat A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis utolsó lépésének eredményei (kimeneti változó: teljes elvárás-pontszám bináris formája)
- II.3.5. Táblázat Az egyes tabletták átlagos mellékhatás-elvárás pontszámainak leíró statisztikai adatai
- II.3.6. Táblázat Az egyes mellékhatás-elvárások összegzett átlagpontszámainak leíró statisztikai adatai
- II.3.7. Táblázat Az egyes mellékhatás-elvárás pontszámok átlagainak tabletták közötti viszonyait vizsgáló varianciaanalízisek fontosabb paraméterei
- II.4.1. Táblázat A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói
- II.4.2. Táblázat A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok adatai (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,01$ )
- II.4.3. Táblázat Az elemzések során felhasznált változók együttjárásai (Pearson-együtthatók; \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,01$ ; \*\*\*:  
 $p < 0,001$ )
- II.4.4. Táblázat A többváltozós lineáris regresszió-analízis eredményei (kimeneti változó: teljes tünetpontszám). A szignifikáns prediktorokat vastag betűvel jelöltük
- II.4.5. Táblázat A várt és a tapasztalt mellékhatás-pontszámok közötti együttjárások (Kendall-tau együtthatók; \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,01$ )
- II.4.6. Táblázat A várt és a tapasztalt tünetek előfordulási gyakorisága a résztvevők körében
- II.4.7. Táblázat Az egyes tablettaszínek, valamint az elvárt és a tapasztalt mellékhatások közötti kapcsolatok (Fisher-féle egzakt tesztek eredményei, \*:  
 $p < 0,05$ ; \*\*:  
 $p < 0,001$ ; \*\*\*:  
 $p < 0,001$ )

## Köszönetnyilvánítások

Elsősorban köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Bárdos Györgynek, a dolgozat elkészítéséhez nyújtott személyes és szakmai támogatásáért.

A végleges verzió elkészítésében nagyon sokat jelentettek Dr. Nagy János, Rózsa Sándor és Szemerszky Renáta megjegyzései, javaslatai és korrekciói. Dr. Vargha Andrásnak és Dr. Urbán Róbertnek a módszertani-statisztikai részekkel kapcsolatos ötletekért és javításokért tartozom köszönettel.

Köszönet illeti Freyler Anettet, Gémes Helgát, Papp Gabriellát, Pásztor Anettet, Túróczi Petrát és Tóth Adrient az adatgyűjtésben nyújtott segítségért.

S végül köszönet jár mindazoknak, akik a kérdőívek kitöltésével vagy a kísérletben való részvétellel járultak hozzá a dolgozat eredményeihez.

## Bevezetés

A placebo és a placebo-hatás kérdésköre évtizedek óta izgatja nemcsak az orvosi, hanem a pszichológiai szakmát és a laikusokat is. Az 1950-es évektől kezdve szinte minden évtizedben aktuális volt valamilyen szempontból (gyógyszerek hatásossága, etikai kérdések, test-lélek problémakör, tudatosság, stb.) és ezekre a kérdésekre soha nem sikerült olyan egyértelmű válaszokat kapni, mint ami más tudományos problémák kapcsán elvárható.

William McGuire sokat idézett felismerése szerint egy új jelenség három fokozatban nyer létjogosultságot a kísérletes kutatásban: (a) kezdetben észre sem veszik vagy bagatellizálják, ezután (b) zavaró tényezőként megpróbálják kizárni vagy legalább a hatását kiszűrni, míg végül (c) önállóan, saját jogán is kutatni kezdik. A placebo-kutatás az utóbbi évtizedben lépett át a harmadik fázisba, népszerűsége töretlenül növekszik (Ernst, 2001; Benedetti, 2009).

Manapság a kérdés több okból is időszerű. Egyrészt dűl az antidepresszánsokkal és a komplementer és alternatív orvoslás szereivel kapcsolatos vita, és az egyik tábor szerint e szerek esetében semmi másról nincs szó, mint humbugról, csalásról, „hatástalan” placebókról. Ugyanakkor a fejlődő vizsgálati módszereknek köszönhetően egyre többet tudunk a placebo-hatás központi idegrendszeri mechanizmusairól, s számos betegség és panasz kapcsán (a legismertebb ezek közül a fájdalom) kiderült az, hogy a placebo által kiváltott hatások nagyon is hasonlóak a gyógyszerek hatásához. Más szóval: a placebók működnek (Benedetti, 2009). Ha pedig működnek, akkor nem tarthatók fenn többet a placebók klinikai alkalmazását szigorúan tiltó irányelvek sem, hiszen az orvos legfőbb kötelessége a betegen való segítség. Az utóbbi évtizedben egyre több szerző jegyzi meg azt, hogy éppen eleget tudunk a placebo-hatásról ahhoz, hogy a gyakorlatban is kihasználhassuk. Van olyan is, aki paradox módon éppen a komplementer medicina szereinek és eljárásainak egy részét tartja az erre a célra legalkalmasabb eszköznek (összefoglalás: Thompson, 2005; Köteles és Cziboly, 2006a,b).

Kevesbé ismert a nocebo fogalma, mind az egészségügyben dolgozók, mind pedig a betegek körében (Berthelot és mtsai, 2001). Bár a placebo-csoportok tagjai által tapasztalt gyógyszer mellékhatások szintén az 1950-es évektől ismeretesek, a nocebo-kutatás inkább csak az utóbbi 10 évben került előtérbe. Jóval kevesebbet tudunk a jelenség pszichofiziológiai hátteréről, a kiváltó okokról és ennek megfelelően a megelőzési lehetőségekről is, pedig egyre nyilvánvalóbb az, hogy a gyógyszerek mellékhatásainak egy része nocebo-típusú (ún. nem-specifikus jellegű). Mivel a farmakoterápia sikerességének legfontosabb előfeltétele az adott

gyógyszer megfelelő szedése, és ennek megszakítása (*non-compliance*) legtöbbször éppen a mellékhatások miatt következik be, e tudáshiánynak hatalmas elméleti és gyakorlati következményei vannak.

Jelen dolgozat elméleti részében először megpróbálok átfogó képet nyújtani a placebo-jelenségről. Külön fejezetben foglalom össze a placeboval és a placebo-hatással kapcsolatos definíciós kérdéseket, a hatás mibenlétével és kimutatásával kapcsolatos vitákat és problémákat, valamint a hatásmechanizmussal kapcsolatos modelleket. Ezután áttérek a placebo kutatási és klinikai alkalmazásával kapcsolatos etikai kérdésekre, s végül egy-egy fejezetben részletesen bemutatom a placebo-választ a személyiség, valamint a gyógyszerek külső jellemzőinek irányából befolyásoló tényezőket.

A következő részben hasonló szempontok szerint sorra veszem a nocebo-jelenséggel kapcsolatos definíciós problémákat, a feltételezett hatásmechanizmusokat, valamint néhány tipikus etikai problémát. Röviden összefoglalom a placebo- és a nocebo-jelenség közötti különbségeket, a nocebo-választ befolyásoló személyiségtényezőket, valamint a gyógyszerek perceptuális tulajdonságainak hatását.

Komoly dilemmát okozott e két nagy elméleti fejezet felépítése: mivel a placebo- és a nocebo-jelenség hasonló szempontok (mechanizmusok, személyiségtényezők, etikai megfontolások, stb.) szerint kerül ismeretetésre, első pillantásra az összevont tárgyalás tűnik célszerűnek. Ám mivel a két jelenség korántsem tekinthető egymás tökéletes tükörképének, az összevonás éppen az eltérések miatt végső soron átláthatatlanabbá tette volna a szöveget. Emiatt úgy döntöttem, hogy inkább külön fejezetekre tagolom a szöveget, és cserébe vállalom azt, hogy az a helyenkénti hasonlóságokból és ismétlésekből adódóan kicsit talán unalmasabbá (ám cserében biztosan érthetőbbé) válik.

Az elméleti összefoglaló végén evolúciós szempontból is megpróbálok értelmezni és magyarázni a vizsgált jelenségkört.

A dolgozat empirikus része kizárólag a nocebo-jelenséggel foglalkozik: a Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála hazai verziójának megalkotása és pszichometriai jellemzése után három egymásra épülő vizsgálatban próbálja meg tisztázni egyes személyiség- és gyógyszertényezők hatását egyrészt a mellékhatás-elvárásokra, másrészt a jelentkező mellékhatásokra.

Budapest, 2009. szeptember október 10.

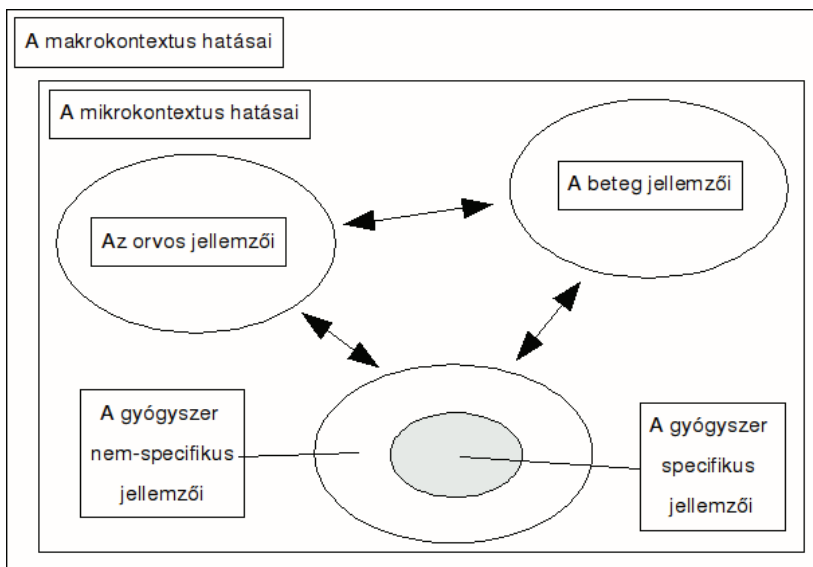
Köteles Ferenc

# I. Elméleti rész

## I.1. A placebo-hatás

### I.1.1. A teljes gyógyszerhatás elemei, specifikus vs. nem specifikus hatások

Gordon Claridge 1970-es klasszikusa (*Drugs and Human Behaviour*) a gyógyszerek hatását és hatásosságát a következő tényezők eredőjére vezette vissza (*a teljes gyógyszerhatás elve*): (1) a hatóanyag(ok) farmakológiai hatása(i), (2) az orvos, (3) a beteg, (4) a gyógyszer (kezelés) és (5) a környezet tulajdonságai. Helman (2001) orvosi antropológiai modelljében mindezt kiegészítette (6) a makrokontextus (kultúra) hatásaival (*I.1. Ábra*).



I.1. Ábra. A teljes gyógyszerhatás komponensei (Helman, 2001 alapján)

A (2)-(6) pontban felsorolt tényezők együttes hatását a legtágabb értelmezés szerint *nem-specifikus* gyógyszerhatásnak vagy *placebo*-hatásnak nevezük (az utóbbi kategóriába szűkebb

értelemben csak a gyógyszerhez/kezeléshez közvetlenül kapcsolódó hatások tartoznak, ám a két kifejezést gyakran szinonimaként használják). Számos szerző megjegyzi azt is, hogy nem igazán szerencsés a „nem-specifikus” kifejezés használata, hiszen ezek a hatások irányukat (pl. serkentő) vagy a célszövet tekintve nagyon is specifikusak lehetnek (Kirsch, 1997), a fogalom mégis általánosan elfogadottá vált a placebo-irodalomban.

Az 1.1. Táblázat a tágabb értelemben vett placebo-hatás fontosabb faktorait sorolja fel kissé részletesebben (források: Ross és Buckalew, 1985; Di Blasi és mtsai, 2001). Jelen munkában ezek közül kettővel, a beteg és a gyógyszer tulajdonságaival foglalkozunk alaposabban.

Az orvos tulajdonságai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nem, státusz</li> <li>• az orvos elvárásai és szükségletei</li> <li>• gyógyító szuggesziók</li> <li>• tájékoztatás, információk</li> <li>• orvos-beteg kapcsolat (interakció)</li> </ul>
A beteg tulajdonságai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orvos-beteg kapcsolat (interakció)</li> <li>• a beteg személyisége és pszichológiai állapota</li> <li>• előzetes tapasztalatok</li> <li>• hiedelmek a betegségről</li> <li>• a betegség tünetei és súlyossága</li> <li>• adherence</li> </ul>
a gyógyszer tulajdonságai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• presztízs</li> <li>• gyógyszerforma</li> <li>• adagolás</li> <li>• alak/méret</li> <li>• szín</li> <li>• egyéb (csomagolás, reklám, stb.)</li> </ul>
mikrokontextus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a személyzet jellemzői</li> <li>• az adott kórház/terápiás környezet jellemzői</li> </ul>
makrokontextus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• betegség- és gyógyulásfogalom</li> <li>• kulturális szimbólumok</li> </ul>

1.1. Táblázat. A tágabb értelemben vett placebo-hatás legfontosabb faktorai

## I.1.2. A placebo-hatás - definíciók és elméletek

### I.1.2.1. Definíciók

Annak ellenére, hogy intuitíve mindenki tisztában van a fogalom jelentésével, az idők során nagyon sok placebo-definíció született. Egyes szerzők szerint ráadásul elvileg sem lehetséges minden szempontból kielégítő meghatározást adni (pl. Gøtzsche, 1994; Hornung, 1994; Kienle és Kiene, 2001), így a továbbiakban egy (szükségszerűen nem tökéletes) új meghatározási próbálkozás helyett inkább néhány többé-kevésbé elfogadott, de nyilván szintén kritizálható definíciót ismertetünk.

Kiindulásként nézzük meg a Shapiro-házaspár sokat idézett meghatározását (1997, p. 41): *„placebónak nevezünk bármely olyan terápiát (ill. bármely terápia összetevőjét), amit szándékosan vagy tudatosan használnak nem-specifikus, pszichológiai vagy pszichofiziológiai terápiás hatása miatt; vagy amit feltételezett specifikus terápiás hatása miatt alkalmaznak egy betegnél, tünetnél vagy betegségnél, de nem fejt ki specifikus aktivitást a kezelt állapotra.”* Ezzel szemben van olyan szerző is, aki szerint eleve csak szándékos és tudatos felhasználás esetében érdemes placebóról beszélni (Spiro, 1986, p. 23-36).

Egyfajta integratív megközelítést képvisel Howard Brody definíciója (Brody, 2000, p. 9.): *„A placebo-válasz olyan testi (vagy testi-lelki) változás, amit a gyógyító környezetben található tárgynak, személynek vagy ott zajló eseménynek tulajdonított szimbolikus jelentés vált ki.”* Brody szerint a hatás kialakulása általános formában megfogalmazva úgy történik, hogy a beteg találkozik a gyógyítóval, ennek során a betegségének megítélése (jelentése) pozitív irányba változik, s ez indítja el a placebo-reakció kifejlődését. A jelentésbeli eltolódásnak három fontos eleme van, a beteg (1) úgy érzi, hogy meghallgatták és elfogadható, teljes magyarázatot (ha úgy tetszik, egy új narratívumot) kapott betegségének egészére nézve, (2) úgy érzi, hogy személyes törődést kapott, és (3) észlelt kontrollja nő a betegség felett (saját maga és/vagy a kompetens gyógyító révén).

Nagyon is pragmatikus, ezért a gyakorlatban jól használható Hornung meghatározása (1994): *„a placebo nem más, mint egy olyan hatástalan készítmény, ami aktív gyógyszernek tűnik.”* E definíció előnye, hogy a medikációhoz kötődő, szűkebb értelmű meghatározás, s egybeesik azzal is, amire a legtöbb ember a placebo kapcsán gondol. Tágabb értelemben ugyanakkor placebo nem csak gyógyszer lehet, hanem bármilyen gyógyító beavatkozás (Vickers és de Craen, 2000), sőt a terapeutával való találkozás vagy a diagnózis is (Brody és Waters,

1980). Mi több, Ross és Olson (1981) tovább tágítja az értelmezés körét, amennyiben a gyógyító kontextustól is eltávolodnak: „*placebónak* nevezünk minden olyan anyagot vagy eljárást, ami az érintett tudomása szerint változtatni képes bizonyos tüneteket vagy külső-belső testi észleleteket, ám valójában nem bír az e változásokhoz szükséges farmakológiai vagy specifikus hatással.”

Ebbe a definícióba már jól belefér pl. a placebo-alkohol vagy a placebo-kávé témaköre is, ezért a szerző ezt tartja a legjobban használhatónak, és jelen dolgozatban ebben az értelemben használja a placebo fogalmát. Érdeemes megjegyezni ugyanakkor, hogy placebóként működhetnek olyan anyagok is, amelyeknek van valamilyen észlelt és/vagy farmakológiai hatása, ám az nincs közvetlen kapcsolatban a kezelni kívánt tünetekkel (pl. sok orvos ír fel vitaminokat fáradtság vagy stressz kezelésére) - ezeket nevezzük *aktív placebónak*, másoknál *ál-* vagy *pszeudoplacebónak* (Anschütz, 1977). S végül, ha egy valóban adekvát hatású szert használunk a terápiásnál kisebb dózisban, az az ún. *tökéletlen* (impure) *placebo* (Piechowiak, 1991; Steinegger és Hansel, 1988).

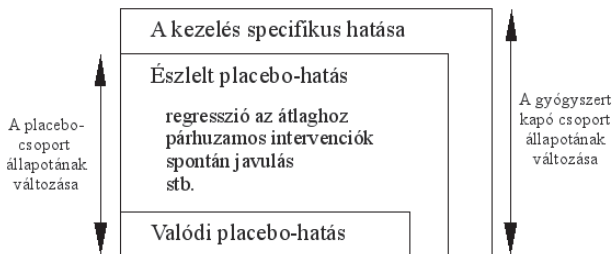
### **1.1.2.2. Észlelt vs. valódi placebo-hatás**

Folytatva az alapfogalmak definiálását, *placebo-reakciónak* nevezzük a placebo-kezelés hatására egy egyénen tapasztalt változások összességét, míg egy adott csoport átlagos változása a *placebo-hatás* (fontos látni, hogy az adott csoport egyes tagjainak reakciója ettől jelentős mértékben eltérhet!). Maga a *placebo-hatás* sem egységes fogalom: amikor egy klinikai gyógyszerhatás-vizsgálatban a kontrollcsoport tagjai placebo-t kapnak, akkor az e csoporton mért változásokat szokás az egyszerűség kedvéért placebo-hatásként interpretálni, ám régóta ismert, hogy ebben az esetben számos tényező komplex hatásáról van szó (a legismertebb pl. az adott panaszok spontán gyógyulása, a tünetek hullámlása vagy a regresszió az átlaghoz; Ernst és Reschl, 1995; Klosterhalfen és Enck, 2006). Mindezzel nincs is probléma a klinikai vizsgálatokban, hiszen itt a placebo-csoport egyszerűen kontrollként szolgál (1.2. Ábra). Ennek megfelelően a klinikai vizsgálatok placebo csoportján tapasztalt változások összességét *észlelt placebo-hatásnak* nevezzük (Ernst és Reschl, 1995).

Ezzel szemben akkor, amikor a placebo hatás önmagában vett vizsgálata a cél, a felsorolt torzításokat és zavaró tényezőket is kontrollálni kell valahogyan, amit a leggyakrabban egy kezelést nem kapó csoport beiktatásával végeznek el. Első közelítésben a placebo-t kapó és a semmiféle kezelést nem kapó csoport paraméterei közötti változásokat tekinthetjük az ún. *valódi placebo-hatásnak*, ami az *észlelt placebo-hatásnak* csak egy része, annál rendszerint kisebb mértékű (1.2. Ábra), sőt sok esetben talán nem is létezik. Például két kutató (Kienle és Kiene, 1997, 2001) újraértékelté Beecher klasszikus, a modern placebo-kutatást tulajdonképpen elindító



1955-ös munkáját, a *The powerful placebo*-t. A Beecher által leírt és összegzett 15 kísérletből 14 kritikai vizsgálatához találtak elegendő adatot, és azt találták, hogy egyetlen esetben sem beszélhetünk *valódi* placebo-hatásról. Beecher egyrészt (valószínűleg tudatosan) torzított is a vizsgálati eredményeken, másrészt számos módszertani hibát követett el (rendszerint pl. nem volt nem kezelt csoport, vagyis csupán észlelt placebo hatásokról volt szó).



1.2. Ábra. Az észlelt és a valódi placebo-hatás (Ernst és Reschl, 1995 alapján).

Hrobjartsson és Gøtzsche 2001-ben közzétett egy nagyívű metaanalízist, ami nem kezelt csoportot is használó klinikai és egyéb placebo-vizsgálatok eredményeit dolgozta fel. Az analízisben összesen 114 vizsgálat eredményeit vették figyelembe, ebből 32-t bináris, 82 folytonos változókkal dolgozott. Az eredmények szerint a bináris változók esetében egyáltalán nem sikerült szignifikáns placebo-hatást kimutatni, folytonos változók esetén igen, de a hatás a mintamérettel csökkent, ami a szerzők szerint torzításra utal. Ezen belül csak az objektív változókat (műszeresen mérhető) vizsgálva a hatás szintén eltűnt. Szignifikáns mértékű placebo-hatást elsősorban a fájdalom vonatkozásában sikerült kimutatni. A szerzők értékelése szerint tehát a valódi placebo-hatás, ha létezik egyáltalán, akkor is nagyon kis mértékű, vagy más faktorokkal (pl. szubjektív panaszok esetén megfelelési igénnyel, szándékos torzítással) magyarázható. Az analízis eredményei és következtetései nagy felzúdulást keltettek, sokan sokféleképpen kritizálták módszertani és elméleti szempontból is (pl. Kupers, 2001; Shrier, 2001). Válaszképpen számos további analízis született (összefoglalás: Benedetti, 2009), és mára elfogadottá vált az a tény, hogy számos betegség és panasz esetében létezik és kimutatható a valódi placebo-hatás.

### I.1.2.3. Mire hat a placebo? Objektív vs. szubjektív hatások

Mindez átvezet ahhoz a kérdéskörhöz, hogy mire is hat a placebo? Pontosabban: hol tapasztalható valódi placebo-hatás? Néhány szkeptikust (pl. Margo, 1999) kivéve, akik egyszerűen a megfelelési igényre vezetik vissza a „hatást”, a vita jórészt akörül forog, hogy csak a szubjektív (kizárólag önbeszámoló alapján elérhető) panaszokra és tünetekre hat vagy a (műszeresen vagy külső megfigyelő által mérhető) objektívekre is. Korábban általános volt az a vélekedés, hogy placebóval kizárólag a szubjektív tünetek befolyásolhatók. Néhány szerző (pl. Spiro, 1998) a mai napig így gondolkodik, ami azért meglepő, mert az 1950-es évek óta vannak adatok a placebo objektív hatásairól, pl. a gyomorsavtermelés vagy a vérnyomás vonatkozásában, nem is beszélve a pszichoneuroimmunológia által nyújtott, az immunvédekezés számos paraméterét érintő bizonyítékokról. A kategóriáknak ez a merev elválasztása egy ilyen kényes esetben legalábbis nem szerencsés, hiszen a szubjektív belső változások (pl. érzelmek) sokszor egyértelmű és mérhető objektív (pl. zsigeri) változásokkal járnak együtt (Bárdos, 2003). Szándékosan beszélünk egyébként együttjárásról, hiszen az ok-okozati viszonyok sok esetben korántsem egyértelműek.

A placebo egyik legfontosabb és egyben legősibb alkalmazási területe a fájdalomcsillapítás. Míg a legtöbb vizsgálatban a placebóra reagáló résztvevők aránya átlagosan 30-40%-nál nem több, a fájdalom tekintetében akár 55% is lehet (Harrington, 1997). Ugyanakkor - lévén a fájdalom szubjektív tünet - éppen e területtel kapcsolatban fogalmazódott meg a legtöbb kétely is a hatás „valódiságát” tekintve. A 60-as évek végétől kezdve mind több bizonyíték gyűlt össze kezdetben a naloxon (opiát-antagonista) „placebo-antagonista” hatásáról, majd a placebo-analgézia és az endogén opiát rendszer kapcsolatáról (összefoglaló: Levine, 1978; Oh, 1994; Kulcsár, 2002; Benedetti, 2009), vagyis arról, hogy a placebo-hatás igenis lefordítható neurokémiai mechanizmusok és ingerületátvivő anyagok szintjére. A fájdalommal kapcsolatos placebo- és nocebo-hatásban résztvevő ismert anyagok köre közben kibővült a kolecisztokininnel, és számos tekintetben a közvetítő agyi mechanizmusok is ismertté váltak (Benedetti és Amanzio, 1997; Benedetti, 2006; Benedetti, 2009). Ám még ha át is síklunk azon a tényen, hogy a fájdalom önmagában, mintegy természeténél fogva is, „szubjektív” tünet, nem hagyhatjuk figyelmen kívül a placebo-terápia objektíven mérhető hatásaival kapcsolatos, folyamatosan növekvő irodalmat (pl. Vogel és mtsai, 1980; Ernst és Reschl, 1995; Benedetti, 2009). A placebo-hatás mechanizmusával kapcsolatos minden modell esetében megvan a lehetőség az objektív változásokra is, pontosabban fogalmazva: e kettő nem választható el önkényesen egymástól.

#### I.1.2.4. Háttérmechanizmusok

Ha a beteg vagy kísérleti személy állapotában beállt változás nem (teljesen) magyarázható meg a beavatkozás specifikus (pl. gyógyszeres) hatásai, tulajdonságaival, akkor mivel magyarázható? Mi a fő lélektani kapocs a kezelés és a változás között? A továbbiakban a fontosabb elméleti irányokat tekintjük át (összefoglaló: Cziboly és Bárdos, 2003).

Az elméletalkotók egy része az *orvos-beteg-kapcsolatot* hangsúlyozza (Brody, 1982; Thomasma, 1983; Benson és Friedmann, 1996): az orvos egyfajta apaszerepben van, aki védelmet és segítséget képes nyújtani a magát alárendelő betegnek (*I.1.4.2. szakasz*). Ez a (néha erősebben, néha gyengébben) pszichoanalitikus típusú megközelítés számos kritikát kapott, ugyanakkor tagadhatatlanul van benne igazság, gondoljunk csak Bálint Mihány „orvosgyógyyszerére”. Tulajdonképpen az előző elméletből vezethető le az a fajta megközelítés, ami szerint a placebo (elsősorban a tablettá) nem más, mint az *orvos szimbóluma, ha úgy tetszik, pótléka, vagy törődésének, segítő szándékának bizonyítéka*. A gyógyszeresedés során tehát a beteg minden egyes alkalommal felidéri az orvossal való találkozást és (nem feltétlenül tudatosan) emlékezteti magát arra, hogy gyógyító beavatkozás alatt áll, meg kell gyógyulnia (Wolff és mtsai, 1946) – így az orvos hatása továbbra is érvényesül. Ebben a vonatkozásban a tablettá egyben egyfajta megerősítést is jelenti a gyógyulás irányába tett erőfeszítéseknek (Park és Covi, 1965).

Szintén az első elméletek közé tartozott a *szuggesztív* magyarázat, amely szerint a placebo-terápia lényege a szuggesztív, a placebo csupán emlékeztető, megerősítő, ha úgy tetszik: „tárgyasult szuggesztív” (pl. Wolff és mtsai, 1946; Wolf, 1950; Lasagna, 1955; Gryll és Katahn, 1978; Lipkin, 1984, Myers és mtsai, 1987). Ez a megközelítés részben kritizálható (ld. *I.1.4.5. szakasz*), részben pedig a később tárgyalandó elvárás-elmélet kereteibe integrálható.

A placebo-hatás pszichológiai komponenseit azonosítani próbáló elméletek következő generációja (jórészt klasszikus, kisebb részben operáns) *kondicionálás* fontosságát hangsúlyozza (Herrnstein, 1962; Ross és Schnitzer, 1963; Pihl és Altman, 1971; Montgomery és Kirsch, 1987; Voudouris és mtsai, 1989; Voudouris, 1990; Klosterhalfen és Enck, 2006). A klasszikus kondicionálás fogalmaival élve: a placebo nem más, mint a feltételes inger, míg a placebo-reakció a feltételes válasszal egyenértékű. Ez a megközelítés a 60-as és 70-es években élte virágkorát, ambiciózus célkitűzése volt az, hogy minden placebo-hatásra érvényes

magyarázatot nyújtson, amit főképpen az ingerek generalizációjának (pl. Wickramasekera, 1980), illetve a társas tanulásméлет komponenseinek (vikariáló tanulás, modellkövetés, összefoglalás: Bootzin és Caspi, 2002) segítségével próbált elérni. A tanulás-alapú magyarázatok közé tartoznak azok a megközelítések, amelyek szerint a testkép (ideértve az akaratlagosan nem érezhető/irányítható zsigeri reprezentációkat is) jórészt tanúlással alakul ki, illetve finomodik. Amikor később a rendszer bármilyen okból kibillen a homeosztázisból, akkor e mátrix az, ami „emlékszik” az egészséges állapotra (pontosabban: az aktuálisan kibillent állapot miatt disszonancia lép fel benne) és mintegy védekezésképpen törekszik annak visszaállítására (pl. Melzack, 1990; Ádám, 2004; részletesebben ld. az *I.1.4.17. szakaszban*). Élettanilag kevésbé kidolgozott, de lényegében nagyon hasonló elképzelést alkotott Benson az ún. felidézett egészség (*remembered wellness*) fogalmának megalkotásával (Benson és Friedman, 1996). E modellek nagy előnye, hogy számot tudnak adni a placebo specifikus (pl. csak egy szervet érintő) hatásairól is. A kondicionálás elméletek közé sorolhatók azok a modellek is, amelyek az immunrendszer kondicionálhatóságát használják a placebo-hatás (részleges) magyarázatára. Az immunrendszer pszichés kapcsolatai (érzelmek, elvárások hatásai) és kondicionálhatósága empirikusan is jól alátámasztott, ami jó (bár korántsem tökéletesen kielégítő) lehetőséget kínál a placebo-hatás magyarázatára is. Ide tartozik pl. Humphrey modellje (2002), amivel az evolúciós részben foglalkozunk részletesebben.

A kognitív pszichológia előretörésével a kondicionálást látszólag kiszorította az elvárások (*expectations*), illetve az expektanciák fogalma. Az előbbi kategória általában a jövőre, míg az utóbbi a saját reakciókra vonatkozik, Rotter definíciója szerint (1954) az expektancia elvárás arra nézve, hogy valamely viselkedés a kívánt eredményre vezet-e. Ezt tovább finomította Irvin Kirsch a válaszexpektanciák fogalmának megalkotásával (1985, 1997). Meghatározása szerint a válaszexpektancia (*response expectancy*) a nem akaratlagos (pl. zsigeri) válaszok megjelenésének várása, amit meg kell különböztetni az ingerexpektanciáktól (*stimulus expectancies*: külső következmények várása), illetve az intencióktól (*intentions*: akaratlagos válaszok várása). Jelen dolgozatban (főleg az empirikus részben) sokat fogjuk használni az elvárások fogalmát, ám mindig a Kirsch-féle válaszexpektanciára gondolunk majd. Kirsch szerint egyébként a válaszexpektanciák további tulajdonsága az önmegerősítő jelleg: emiatt fennmaradásukhoz nincs szükség külső megerősítésre. E megközelítés nagy előnye az, hogy a placebo válaszok specificitását (egy adott panaszra, szervre, stb. való szorítkozását) is meg tudja magyarázni.

A placebo-irodalomban legalább 30 éves múltra tekinthet vissza a kondicionálás vs. elvárások vita, amit Stewart-Williams és Podd nemrégiben (2004) született összefoglalójában

próbál összegezni és lezárni. Munkájukban elválasztják egymástól a tanulás nem tudatos és tudatos formáját, mint a placebo-reakciót meghatározó tényezőket. Modelljük szerint a nem tudatos tanulás forrása kizárólag klasszikus kondicionálás lehet, míg tudatos esetben (elvárások) emellett verbális információ, szuggesztió, vikariáló tanulás, stb. is szóba jöhet. Elvárásokat a személyes és a társas tanuláson kívül sok más módon is kialakíthatunk: pl. következtetéssel, érzelmi vagy intuitív alapon is. Kimenatként a kondicionálás útján szerzett tapasztalat és az elvárások egyaránt hozzájárulhatnak a placebo-hatások kialakulásához. Ezek szerint a kondicionálás és az elvárások nem ellentétes vagy egymást kizáró, inkább egymásra épülő és sok esetben egymás mellett működő lehetőségek (Benedetti, 2009). Kirsch (2004) számos vizsgálati eredmény áttekintése alapján úgy fogalmaz, hogy amennyiben (humán esetben) ellentétbe kerülnek egymással a kondicionálás és az elvárások által meghatározott válaszok, akkor az utóbbi hatás lesz a döntő. Gondolatmenete szerint a tanulás tudatos formái nyilvánvaló evolúciós előnnyel bírnak az ősbíbb mechanizmusokkal szemben, ám mindez csak úgy használható ki, ha képesek a nem tudatos válaszok módosítására vagy akár felülírására is. Sajnos, a gyakorlatban ez sok esetben nem ilyen egyszerű: a kemoterápiás kezelések esetében pl. a betegek tisztában vannak a gyógyító hatással (a pozitív elvárások tehát működnek, igaz számos negatív elvárással együtt), ám ennek ellenére néhány alkalom után sokan már a kezelés helyszíne felé igyekezve vagy más környezetben a nővérrel találkozva is hányingerről, émelyegről számolnak be (*I.2.1.4. szakasz*), ami klasszikus kondicionálással jól magyarázható (Evans, 2004; Benedetti, 2009).

Colloca és munkatársai friss (2008) vizsgálatában az analgézikus (placebo) hatás kiváltásában erősebb volt a kondicionálás (saját tapasztalatok) hatása a verbálisan közölt szuggesztióval, míg az ellenkező irányban (hiperalgédia, azaz nocebo-hatás) inkább az utóbbiak működtek jól. Mindez nem szükségszerűen mond ellent az előző szakaszokban leírtaknak: humán esetben ugyanis nagyon nehéz elválasztani egymástól a kondicionálást és az elvárásokat (Evans, 2004; Petrovic, 200; Benedetti, 2009). Számos vizsgálatban kondicionálás alatt egyszerűen a személyes tapasztalatok megszerzését értik (az elvárásokat pedig rendszerint szuggesztióval manipulálják), amivel az a probléma, hogy ha e tanulás eredményei tudatosulnak, akkor máris befolyásolják az elvárásokat is. Ha viszont kondicionálás alatt kizárólag a nem tudatosuló tanulás eredményeit értjük, akkor a jelenlegi módszertani repertoárral szinte lehetetlenné válik a jelenség vizsgálata.

Allan és Siegel (2002) megközelítése szerint a kezelést követően a betegek az elvárásoknak és/vagy a korábban tanultaknak megfelelően képesek egyes tünetek észlelt súlyosságának „eltolására”, vagyis a szerzők lényegében a *szignáldetekciós elmélet* keretei között próbálják értelmezni a placebo-reakciót (Klosterhalfen és Enck, 2006).

A placebo-választ leírni próbáló modellek következő nagy csoportja egyes érzelmeket vagy érzelmi-kognitív beállítódásokat (pl. remény, hit; *I.1.4.12 szakasz*), illetve a csökkenő szorongást (*I.1.4.12 szakasz*) tartja a placebo-hatás fő közvetítőjének. Ezek a megközelítések szintén lehetőséget nyújtanak a lélek-test-kapcsolat magyarázatára, ugyanakkor sokszor nem eléggé specifikusak, így inkább csak az egész szervezetet érintő, szisztémás változások magyarázatára lehetnek alkalmasak.

Ezektől az elméletektől nem áll távol az megközelítés, ami az agykéreg két féltekéje közötti munkamegosztásra, pontosabban a „holisztikus” működésű és inkább érzelmközpontú jobb félteke dominanciájára vezeti vissza a placebo-választ (Kulcsár, 2002).

Manapság talán a legmodernebbnek (de nem feltétlenül a legjobb)nak, főképpen a kísérletes kutatás szempontjából) az orvosi antropológiai megközelítés számít. E megközelítés kulcsszava a jelentés (*meaning*), ami nem más, mint a különböző tárgyak, szituációk, történések szimbolikus értéke. Moerman ennek alapján definiálta a jelentésválasz (*meaning response*) fogalmát, ami nem más, mint *a betegség kezelése során a szituáció egyes elemeinek szimbolikus jelentése által kiváltott élettani és pszichológiai hatások összessége* (Moerman, 2002a, 2002b). Elképzelése szerint a placebo (és ennek káros irányba ható ellenpárjaként a nocebo) hatások a jelentésválasz jóval átfogóbb fogalmának speciális a esetét jelentik, amikor a betegség kezelése biológiai vagy gyógyszeres értelemben hatásos szerek nélkül történik. Ez az alapvetően fenomenológiai megközelítés szimbolikus vonatkozásánál fogva minden korábbi elméletet integrálni képes. Természetéből fakadó hátránya viszont, hogy (legalábbis a kutatás szempontjából) túlságosan komplex, inkább leíró, mint magyarázó jellegű.

### I.1.3. A placebo-jelenségkörrel kapcsolatos etikai problémák

Az előző részben áttekintettük a placebo-jelenséggel kapcsolatos definíciós problémákat, a hatás és a hatásmechanizmus meghatározásának nehézségeit. Más szempontból, de hasonlóan problematikus a placebo kutatási és terápiás alkalmazásának kérdésköre. A következőkben áttekintő cikkünk (Köteles és mtsai, 2007) alapján röviden összefoglaljuk az ezzel kapcsolatos érveket és ellenérveket.

Amikor a biomedikális orvoslásban a placebo szót használják, rendszerint erősen pejoratív felhang kapcsolódik hozzá: ha egy szer „csak placebo”, akkor minden bizonnyal „nem igazi”, (ön)becsapás vagy képzelődés áll a jelenség hátterében, így használata etikai szempontból is megkérdőjelezhető. A placebo kutatási célú és/vagy terápiás alkalmazásával kapcsolatos etikai aggályokat nagy vonalakban két nagy csoportra lehet osztani. Az aggályok egy része a placeboát kapó betegeket ért egészségi hátrányt helyezi előtérbe, másik részük pedig a résztvevőket ért erkölcsi hátrányt hangsúlyozza.

#### I.1.3.1. Az egészségi hátrány kérdései és lehetséges megoldások

A Helsinki-nyilatkozatban deklarált, az irodalomban egyébként már korán (Lasagna, 1955) megjelent egyik legfontosabb alapelv az, hogy az egyén az orvosi kutatásokban nem szenvedhet hátrányt a közösség érdekében, így pl. a következő generációk érdekében hivatkozva senkitől sem vonható meg az ismert leghatásosabb terápia (Rothman és Michels, 1994; Bok, 2004, p. 53-74). Ha tehát létezik az adott panaszok kezelésére bevált módszer, akkor az új szer hatását azzal kell összevetni (a Helsinki-nyilatkozat Edinburgh-i revíziója, World Medical Association, 2000; Lewis és mtsai, 2002). A placeboval való összehasonlítás etikailag jóval kevésbé problémás, ám módszertani szempontból annál több gondot okozó alternatívája eszerint egy másik, bizonyítottan hatásos szerrel való összevetés (ún. *active, non-inferiority* vagy *equivalency-trial*), a két módszer támogatói, illetve ellenzői valóságos vallásháborút vívnak egymással (ld. Emanuel és Miller, 2001; Lewis és mtsai, 2002).

Egy további, módszertanilag problematikusabb, etikailag viszont egyértelműen jobb felépítés volna az ún. kiegészítő (adjuváns) felépítés (*add-on design*). Ebben az esetben minden beteg megkapja az állapotának megfelelő kezelést, és emellett egy részük a vizsgált új szert, más részük a placeboát is szedi. Míg az ekvivalencia-elvű vizsgálatokban az egészségi hátrány problémáját nem sikerül jól megoldani (hiszen a tesztelés alatt álló szert kapó betegek esetében

továbbra is fennáll a lehetősége annak, hogy nem hatásos a kezelés), addig az *add-on* design ebből a szempontból megnyugtató felépítés. Emiatt elméletileg nemcsak a klinikai gyógyszervizsgálatok, hanem a terápiás placebo-használat egyik alapelvévé is válhatna (Evans, 2004, p. 181-198), s mind a betegek, mind az orvosok részéről megfelelő biztosítékok nyújthatna az egészségi károsodások elkerülésére.

### **I.1.3.2. Az erkölcsi hátrány dilemmái**

A résztvevőket ért erkölcsi hátrány kérdésköre jóval szerteágazóbb és inkább filozófiai alapú, így nem csoda, hogy a szembenálló felek véleménye a mai napig nem közelít egymáshoz. A lényeg a következő. Egyrészt autonóm emberi lényként mindenkinek joga van a valóban megalapozott döntéshez szükséges információk megismerésére, illetve a döntéshozatalra - többek között betegségének kezelésével kapcsolatosan is. Másrészt a megtévesztés sokak szerint önmagában is elítélendő, legalábbis az esetek döntő többségét tekintve (Emanuel és Miller, 2001).

A résztvevők tájékoztatásának ma triviálisnak tűnő szempontja a klinikai gyógyszervizsgálatokban egészen a 70-es évekig nem volt magától értetődő (Bok, 1974), a tájékozott beleegyezés (*informed consent*) követelménye csak a 70-es évektől datálható (Meisel és Roth, 1981). E viszonylag késői időpontért nem elsősorban az orvosi paternalizmus okolható, sokkal inkább a módszertan és az etika között feszülő ellentét. Kutatási szempontból, a torzítások elkerülése végett ugyanis alapvető fontosságú az, hogy a résztvevők a különböző csoportokba véletlenszerűen kerüljenek beválasztásra. Etikailag viszont ugyanilyen szigorú az az elvárás, hogy mindenki megkapjon mindenfajta információt a különféle kezelési lehetőségekről, és ezt jól megfontolva hozzon döntést a részvételről. A két szempont közötti ellentét feloldására a következő elvi séma született (Samson, 1986): kezdetben mindenki teljes körű tájékoztatást kap a kutatás felépítéséről: a különböző csoportok által kapott terápiáról, a csoportba sorolás véletlenszerű jellegéről, az egyes csoportokba kerülés valószínűségéről, illetve arról is, hogy a vizsgálat végéig senki nem tudhatja meg, hogy hova tartozik. Az ebbe beleegyezőket ezután valóban véletlenszerűen osztják be a különböző csoportokba, a bele nem egyezők pedig az általuk választott kezelést kapják (az ő eredményeik természetesen nem számítanak a kiértékelés során). Ez a kompromisszum mind etikailag, mind metodikailag jórészt elfogadható (bár utóbbi szempontból a kilépések némi torzítást jelentenek, ami akár számottevővé is válhat, pl. Myers és Mtsai, 1987).

A klinikai vizsgálatokkal ellentétben a placebo terápiás használata kapcsán az etikai és a metodikai megfontolások közötti ellentét első látásra elméletileg is feloldhatatlannak tűnik. Az



etikai alapelv nem változik: mindenkinek minden információt biztosítani kell az autonóm döntéshez. Módszertani szempontból viszont a következő a dilemma: a placebo hatásának alapja a megtévesztés, vagyis ha a beteg megtudja azt, hogy placebót fog kapni, a tájékoztatás megadásával egyben a várt hatást is leromboljuk (bár vannak ezzel ellentétes eredmények is, ld. később). Ebben az esetben tehát úgy tűnik, mindenképpen választanunk kell (rangsort kell felállítanunk) a két alapelv között. Egy érdekes elvi megoldást kínál a dilemmára Schreiber részben jogi indíttatású érvelése (1986). Gondolatmenete szerint a betegek informálásának legfontosabb célja a választási szabadság növelése, ami tipikus esetben teljesül is. Más a helyzet ugyanakkor a placebo terápiás használata esetében, amikor a tájékoztatás egyben a hatást is lerombolja, s így végső soron a választási lehetőségek számát csökkenti, a választási szabadságot korlátozza. Schreiber megoldási javaslata szerint ez jogi szempontból nagyon hasonló a helyzet ahhoz, mint amikor a beteg nem beszámítható, s ilyenkor az orvosnak kell döntenie helyette.

### **I.1.3.3. Etikai-filozófiai megközelítések**

Ahogy az az előző részben említettük, etikai-filozófiai szempontból több lehetőség is van az említett problémák megközelítésére és feloldására (Silber, 1979).

Az egyik legismertebb megközelítés (*deontológiai álláspont*) szerint egy cselekvés helyes voltát elsősorban a morális szabályok betartása határozza meg, s mivel a megtévesztés *a priori* morális szabályt sért, következményeitől függetlenül helytelen (Bok, 1974). Érdekes módon e nézet képviselői sem utasítják el teljes mértékben a placebo terápiás alkalmazását, azonban csak bizonyos szigorú feltételek (pl. orvosi diagnózis után; ha nincs más terápia, stb.) teljesülése esetén, úgymond végső esetben tartják azt elfogadhatónak (pl. Silber, 1979).

Kerülőútként számos szerző felvetette azt, hogy nem szükséges explicit módon hazudni a betegeknek, s így a megtévesztés - legalábbis látszólag - elkerülhető. Ezt a fajta érvelést az orvosi etika egyik atyja, Richard C. Cabot már 1909-ben részletesen megvizsgálta (Brody, 1982), s arra a következtetésre jutott, hogy nem a szó szerint elhangzottak számítanak, hanem a betegre tett benyomás. Mivel egy orvosi rendelvénnyel kontextusában a társadalmi elvárások manapság a farmakológiailag hatásos szerre vonatkoznak, a beteg teljes joggal érezheti magát megtévesztve akkor, ha kiderül, hogy placebót kapott.

Egy másik érvelés szerint a placebo az ún. kegyes hazugságok (*white lies*) közé tartozik. Ez utóbbiak keretei ugyanakkor jól meghatározottak és legalább impliciten mindkét fél által ismertek (Bok, 1974; Brody, 1982), míg a placebo esetében egyrészt csak az orvos előtt ismert a megtévesztés ténye, másrészt létezik másféle választási lehetőség is.

A másik uralkodó megközelítés (*utilitárius álláspont*) szerint a cselekvés helyességét a következmények minősítik, így ha a placebo-terápia az orvos belátása és tapasztalatai szerint a betegnek használ, akkor ez igazolhatja a megtévesztést (pl. Collard, 1977). A placebo terápiás alkalmazásának egyik legkorábbi szószólója, Leslie (1954) egyenesen különbséget tesz a jó szándékú megtévesztés (*deception*) és a megtévesztő érdekeit szolgáló „átvágás” (*deceit*) között, és a használatot bizonyos szabályok betartásával ugyan, de általánosságban megengedhetőnek tartja. Többek szerint egyébként a placebo esetében nem is megtévesztésről, hanem a pszichoterápia egy speciális formájáról van szó (Wolff és mtsai, 1946; Leslie, 1954).

A placebo használata mellett érvelők között rendszerint többségben vannak a gyakorlói szakemberek, főképpen a háziorvosok, akik saját tapasztalataikból tudják azt, hogy nagyon sok esetben nem lehetséges az egyértelmű diagnózis és terápia, a beteg pedig mindenképpen segítségre szorul. Például Howard Spiro, a témakör egyik szaktekintélye, a következő esetekben tartja megengedhetőnek a placebo terápiás használatát (1986, p. 241-254):

- csak teljes kivizsgálás, kezelési terv felállítása után, ha ez szükségesnek látszik;
- az orvos-beteg kapcsolat kiegészítéseképpen;
- gyógyszerekről (pl. nyugtatók, altatók) való leszoktatás céljaira;
- fájdalomcsillapítás céljaira ismeretlen eredetű vagy rákos fájdalom esetén;
- hipochondereknek, az orvos támogatásának érzékeltetésére.

Az elmondottakból talán azt a következtetést vonhatnánk le, hogy az utilitárius álláspont hívei egyértelműen támogatják a placebo alkalmazását, de ez messze nem így van. Richard C. Cabot érvelése szerint (Brody, 1980, p. 96-114) ugyanis a rövid távú haszon mellett károkkal is számolni kell. Ilyen lehet az, hogy a beteg egyes esetekben rájön a megtévesztésre, emiatt megrendül a bizalma az orvoslás intézményében, és később olyan esetekben sem fordul orvoshoz, amikor pedig hathatósan segíthetnének neki. Hosszabb távon pedig a társadalom bizalma is megrendülhet az orvosi szakmában.

Az érvek és ellenérvek harmadik csoportját a pénzügyi természetű megközelítés jelenti (pl. Brody, 1980, 1982; Spiro, 1998). Ha a placebo-kezelés túlságosan is olcsó (az előállítási költséggel arányos), akkor kevésbé lesz hatásos (Waber és mtsai, 2008, ld. *1.1.5.2. szakasz*), hiszen a betegek leértékelik magukban (*disszonancia-redukció*). Ha viszont a hatóanyagot is tartalmazó szerekhez hasonló árfekvésű, akkor talán hatásosabb lesz, ez viszont jó néhány további morális kérdést vet fel.

Az etikai érvek negyedik csoportját érzésünk szerint rendszerint összemoszák az elsövel, pedig a témakör külön is megfontolásra érdemes. E nézőpontból a placebo használata nem azért

káros, mert megtévesztés történik, hanem azért, mert gyermekként kezeli a beteget, és így elveszi tőle a tudatos fejlődés lehetőségét. Lényegében tehát az autonómia-paternalizmus (parentalizmus) vitáról van szó, modern köntösben. E tisztán elméleti érveléssel szemben számos gyakorló terapeuta (pl. Ingelfinger, 1980) érvel meglehetősen meggyőzően amellett, hogy az orvos-beteg kapcsolat szükségszerűen nem egyenrangú, hiszen az egyik fél segítséget kér a másiktól, és ráhagyatkozik annak tapasztalatára és tanácsára. Következtetése szerint az orvos kötelessége nem csupán az alternatívák felsorolása, hanem a legjobb lehetőség ajánlása is, annál is inkább, mivel ő viseli a felelősséget. Thomasma (1983) összefoglalása szerint az autonómia minden áron való erőltetése egyrészt nem veszi figyelembe azt, hogy a beteg ember nem feltétlenül képes racionális és jó döntések meghozatalára, főképpen akut esetekben nem, másrészt szélsőségesen individualista: lényegében tagadja az egyének kölcsönös függését.

#### **I.1.3.4. Megoldási javaslatok**

Számos szerző (Benson és Epstein, 1975; Benson és Friedman, 1996; Brody, 2000) egy harmadik gondolatmenetet követ: eszerint érdemes elválasztani egymástól a placebo-t és a placebo-hatást. A terápiában ugyanis végső soron az utóbbira van szükségünk, s ez akár placebo nélkül is kiváltható. Részben e megfontolás alapján kezdték el a placebo-hatást kiváltó faktorok kutatását, melyek közül egyre fontosabbnak tűnik az orvos személye és az orvos-beteg interakció.

Chung és munkatársai (2007) olyan placebo-kezelésen átesett betegeket, illetve egyetemistákat vizsgált, akik utólag megtudták, hogy „nem valódi” terápiát kaptak. Eredményeik szerint mindez nem hatott sem a betegek hangulatára, sem a kezeléssel kapcsolatos attitűdjeire, ráadásul a placebo-hatás azután is kimutatható volt, hogy a betegek megtudták az igazságot. Ezek az eredmények tehát erősen megkérdőjelezik azt a sokat hangoztatott (ám korábban nem tesztelt) álláspontot, miszerint a betegek rosszul reagálnak arra, ha megtudják az igazságot a placebo-kezeléssel kapcsolatban.

A placebo klinikai használatával kapcsolatos fenntartások mögött sokszor egy (rejtett) axióma áll. Ez az axióma azt mondja ki, hogy a placebo-terápia „nem igazi”, csupán a mindenk felett álló biológiai terápia valamilyen alacsonyabb rendű pótléka. Lényegében az egész megtévesztés-probléma ebből nőtte ki magát: a beteg jórészt azért érzi magát becsapva, az orvosnak pedig azért van büntudata, mivel „nem igazi” kezelést kap/ad (Varga, 2006). Ha kitégítjük a nézőpontot, akkor arról a meggyőződésről van szó, hogy a pszichológiai alapú terápiák alábbvalók a biológiaiaknál (Brody, 1982). Ma már ráadásul pontosan tudható az is, hogy mindez nem igaz: például a fájdalom vonatkozásában a placebo-kezelés a gyógyszerhez

hasonló agyi aktivációs folyamatokat indít el (Chung és mtsai, 2007; Benedetti, 2009), így éppen annyira „valódinak” tekinthető, mint a gyógyszeres terápia (I.1.2.3. szakasz). Sajnos, a tévhitet makacsul tartják magukat, ezért a pszichés alapon is serkenthető mechanizmusokra való hivatkozás a mai napig leértékelőnek tűnik.

Lássunk egy példát arra, hogy pontosan mire is gondolunk! Metodikailag nem kifogásolható vizsgálatból származó adataink vannak arra, hogy meghűlés esetén a placebo-kezelés a nem kezelt csoporthoz képest szignifikáns mértékben, 27%-kal csökkentette az orrváladék mennyiségét (Diamond és mtsai, 1996). Ha ebben az esetben az orvos azt a tájékoztatást adja a placebo-tabletta mellé, hogy véleménye szerint a kezelés hatásos lehet, akkor pontosan miben téveszti meg a beteget? Ahogyan azt Evans is hangsúlyozza (2004): mivel a hitnek bizonyított egészségi következményei vannak, nehezen igazolható a pszichológiai faktorok ignorálása a gyógyítás során.

Meglátásunk szerint tehát egy placebo-terápia bizonyított hatásosságának ténye megkérdőjelezi a klasszikus deontológiai álláspont érvrendszerét: az orvos megfelelő instrukciók esetén a beteget *a lényegét tekintve nem téveszti meg, sőt, hozzásegítheti a gyógyulásban való aktív részvételhez*. Ha nem történik megtévesztés, akkor viszont nem éri erkölcsi hátrány sem a beteget. Emellett a placebo-terápiás alkalmazása közvetlen előnyt jelenthet a betegek számára, ami pl. a klinikai vizsgálatok placebo-csoportjainak tagjairól nem mondható el (Levine, 1987). Mindezt az 1990-es évek közepe óta egyre többen látják be, így az utóbbi évtizedben egyre nő a terápiás felhasználás korlátozott engedélyezésének lehetőségét szorgalmazók száma (pl. De Saintonge és Herxheimer, 1994; Ernst és Herxheimer, 1996; Simmonds, 2000; Moerman, 2002; Evans, 2004).

Érdeemes megjegyezni, hogy a szigorodó etikai irányelvek ellenére a mindennapi orvosi praxisból soha nem sikerült száműzni a placebo-használatot. Az utóbbi években számos olyan vizsgálatot végeztek el, amelyekben gyakorló orvosokat vagy nővéreket kérdeztek meg (pl. Berger, 1999; Hrobjartsson és Norup, 2003; Nitzan és Lichtenberg, 2004; Sherman és Hickner, 2008; Tilburt és mtsai, 2008) a placebok használatáról, hatásosságáról és etikai hátteréről. A vizsgálati eredmények szerint a gyakorló orvosok 40-86%-a használt már placebót a klinikai gyakorlatban. A placebo-terápia nagyjából 50%-uk szerint csak a szubjektív, egyharmaduk szerint a szubjektív és az objektív tünetekre egyaránt hat. Az orvosok döntő többsége etikai alapon nem zárkózik el a placebo-használatától, indokolt esetekben elfogadhatónak tartja azt. Mindezt hazai háziorvosok körében végzett, még nem publikált vizsgálatunk eredményei messzemenően alátámasztják. Placebóként az orvosok a leggyakrabban komplementer szereket és nyugtatókat használnak (vagyis *aktív placebo*kat), bár sokan említik a „klasszikusnak” tekinthető fiziológiás sóoldat-injekciót, vagy a gyógyszeretári placebo-tablettát is.

#### I.1.4. Személyiségváltozók a placebo-hatásban

Az orvosi pszichológia egyik nagy kérdése az ún. *placebo reaktor* (vagy *reszponder*) személyiség léte (részletesebben ld. Köteles és Bárdos, 2008a, 2008b). Létezik olyan típusú személy, akinél az átlagosnál nagyobb gyakorisággal figyelhető meg placebo-válasz? Általában milyen kapcsolat van a személyiség és a placebo-válaszkészség között?

A 70-es évek közepétől néhány ellenvéleménnyel (pl. Fisher és Greenberg, 1997; Brody, 2000) ugyan, de lényegében elfogadottnak tűnt a szakmán belül az az álláspont, miszerint (1) placebo reaktor személyiség nem létezik, és (2) a placebo-ra adott reakció személyiségvonaláson nem bejósolható (Shapiro és mtsai, 1973; Bush, 1974). Egyre inkább úgy tűnik azonban, hogy e sommás vélemény második pontja revízióra szorul. Valójában a korai kutatások metodikai hiányosságai miatt a terület mai szemmel nézve meglehetősen szegényesen kutatottnak tűnik, bizonyítékokkal alig, ám biztató támpontokkal és ötletekkel szép számmal szolgálhat. Az új évezredben a kutatásnak új lökést adtak a Geers-féle munkacsoport friss eredményei (Geers és mtsai, 2005, 2007) is. Emellett mind többen adnak hangot annak a véleménynek, hogy a placebo terápiás alkalmazása bizonyos keretek között igenis hasznos és támogatandó lehet. Ha a placebo-ra adott egyéni reakciót legalább valamennyire előre tudnánk jelezni, akkor ez a felhasználást is biztosabbá és egyben etikailag is elfogadhatóbbá tenné (Honigfeld, 1964; Jospe, 1978). Sőt, lehetnek olyan esetek is, amikor indokolt egy veszélyes szert megtagadni a betegől abban az esetben, amikor lehet tudni, hogy placebóval is hasonló hatást lehet elérni (Joyce, 1959).

##### I.1.4.1. Bevezetés

Shapiro és munkatársai nyomán (1980) *placebo-reaktor*nak (vagy *reszponder*nek) nevezzük azokat, aki egy vizsgálatban placebo-választ mutatnak, míg a többiek a *nem-reaktorok* (II..2. Táblázat). A válasz iránya alapján elkülöníthetők *pozitív* (várt irányú választ mutatnak) és *negatív reaktorok* (a várttal ellentétes irányú választ, pl. terápiás szituációban a tünetek romlását produkálók). Emellett érdemes egy negyedik csoportot is definiálni (bár az utolsó két csoport már valójában a nocebo-jelenséghez kapcsolódik): ők azok, akik a placebo-kezelés hatására mellékhatásokat produkálnak (e csoport többváltozós vizsgálatok alapján jól elkülöníthető a pozitív és negatív reaktoroktól; ld. Shapiro és mtsai, 1980).

*Reaktor személyiség* alatt a placebo-reakciót konzisztensen vagy legalább a véletlenszerűnél nagyobb valószínűséggel mutató reszpondert értjük.

pozitív reaktorok/reszponderek	a panaszok javulnak
negatív reaktorok/reszponderek	a panaszok romlanak
nem-reaktorok/non-reszponderek	nincs változás
mellékhatásokat produkálók	újfajta panaszok jelentkeznek

*II.2. Táblázat. A betegek felosztása a placebo-kezelésre adott válaszok alapján (Shapiro és mtsai, 1980)*

#### **I.1.4.2. Analitikus megközelítések**

Forrer szerint (1960) a gyógyszer (és ebből fakadóan a placebo is) nem más, mint a csecsemőkorban minden panaszt mágikusan gyógyító anyatej és általában az oralitás kiterjesztése. Ezt a levezetést sokan (pl. Jospe, 1978) meglehetősen erőltetettnek érzik, szerencsére létezik egy olyan megközelítés is, ami sokkal inkább egybevág mindennapi intuíciónkkal. Eszerint a gyógyszer nem más, mint az orvos szimbóluma (Wolff és mtsai, 1946; Withers, 2001), emiatt a placebo hatásosságát az orvos és a beteg közötti kapcsolat milyensége határozza meg (Fisher és Dlin, 1956; Hankoff és mtsai, 1960). Mivel pedig a beteg állapot egyben regressziót is jelent (Helman, 2003, p. 160; Kulcsár, 2002, p. 111), e kapcsolat a személyes tudattalan szintjén a szülő-gyermek kapcsolat késői analógja (Byerly, 1976; Süle, 1994; Kradin, 2004b). Mindebből következően, ha a gyógyító kompetens apafiguraként képes föllépni, akkor ez eleve placebo-hatásként értelmezhető („*az orvos mint gyógyszer*”; Bálint, 1990; Benson és Epstein, 1975; Brody, 2000), ami áttevődik magára a tablettára is. Ebből a szempontból tehát a reaktor személyiség kulcsjellemzője a kötődési stílus lehet (Kradin, 2004b). Kiegészítésként érdemes megjegyezni, hogy a gyógyszer mögött manapság már nem csak az orvos, hanem a gyógyítás egész intézménye (a gyógyszerhatóságoktól a tisztiorvosi szolgálatig), vagy ha úgy tetszik, a tudomány „mindenhatóságának” kulturálisan belénk ivódott tudata is ott áll. Aki gyógyszer szed, az minden további konkrét szuggesztiótól függetlenül is (joggal) várja azt, hogy hatni is fog (ld. még a *I.1.4.5. szakaszt*).

Kradin felhívja a figyelmet arra is, hogy a placebo-válasz jungi komplexusként is értelmezhető, amennyiben affektus-jellegű (zsigeri változások kiváltására is képes) és automatikusan (nem tudatosan) is lefuthat. Sajnos, e témában empirikus kutatásokról nem tudunk, ám úgy gondoljuk, hogy az analitikus megközelítés fontos intuitív kapaszkodókat adhat

a további kérdésfeltevéshez. Annak ellenére, hogy az orvos és a beteg viszonya a modern nyugati világban kevésbé tekintélyelvűvé, sokkal inkább fogyasztó szemléletűvé válik, érzésünk szerint ez a megközelítés továbbra is megállja a helyét. Ráadásul e gondolatmenet evolúciós keretben is értelmezhető (Adler és Hammett, 1973, részletesebben ld. az *I.3. szakaszban*). A pszichoanalitikus megközelítés által hangsúlyozott tényező, vagyis az orvos és az orvossal való kapcsolat fontossága a mai napig fontosnak tartott tényezője a placeboá adott válasznak, ám rendszerint helyzeti faktorként kezelik, és nem kérdeznak rá az esetleges mögöttes személyiségtényezőkre.

#### **I.1.4.3. Korai kutatások**

A placebo reaktor személyiség szisztematikus kutatása az 50-es években kezdődött, mai szemmel nézve meglehetősen kétes motivációval (Brody, 2000). Ez az időszak a gyógyszerhatásvizsgálatok terén a placebo-kontroll elterjedésének szakasza volt, s a kutatók gyakran szembesültek azzal, hogy a vizsgált hatóanyag hatásossága nem különbözik lényegesen a placeboétól. Mivel kemény gazdasági érdekekről volt szó, kézenfekvőnek látszott a megoldás: ha „legális módon” sikerülne csökkenteni a placebo-csoportban mért hatásosságot, akkor nagyobb volna a szignifikáns különbség kimutatásának esélye. Ennek pedig egyszerű és (látszólag) jól indokolható módja lehetne a reaktorok előzetes kiszűrése (Jellinek, 1946; Mosteller, 1952; Beecher és mtsai, 1953; Lasagna és mtsai, 1954). Ha e szűrés ráadásul kérdőíves módszerrel sikerülne, az további idő- és pénzmegtakarítást jelenthetne.

Jellinek (1946) krónikus fejfájással küzdő betegeket vizsgált, és feltűnt neki, hogy a placebót kapó betegek egy része többszöri placebo-adagra is jól reagált. Grafikonon ábrázolva a különböző számú placeboá konzisztensen reagáló személyek gyakoriságát, U-alakú görbét kapott, vagyis az összes placeboá reagálók és az egyáltalán nem reagálók többen voltak, mint a csak néhány esetben reagálók. Bár az eredményt a későbbiekben nem sikerült megismételni, mégis ez indította el a reaktor személyiség keresésének mozgalmát. A kutatókat erősen inspirálta Beecher sokat idézett adatsora (1955) is, mely szerint a placebo-vizsgálatokban a reaktorok aránya átlagosan 35,2%. Beecher egyébként eltérő populációkon végzett különböző vizsgálatok összesített eredményeit átlagolta, és egyáltalán nem vizsgált egyéni konzisztenciát, ráadásul úgy tűnik, a cél érdekében erősen manipulálta is az adatokat (Kienle és Kiene, 1997; Evans, 2004).

Belátható, hogy ha minden egyes vizsgálatban a résztvevők egy adott hányada mutat placebo-reakciót, akkor ezek között bizonyos (csökkenő) valószínűséggel lesznek olyanok is, akik két, három vagy több egymást követő esetben is válaszolnak, vagyis konzisztens reaktornak *tűnnek*. Ha több egymást követő vizsgálatot végzünk és találunk olyan résztvevőket, akik minden

esetben jól reagálnak, ez még mindig csak akkor bizonyítja a konzisztens reaktorok létét, ha arányuk a véletlenszerűen várhatónál szignifikánsan nagyobb (Hagans és mtsai, 1957; Wolf és mtsai, 1957). Ekkor viszont még mindig nem tudjuk megmondani azt, hogy ezek közül ki a „valódi” reaktor személyiség (Honigfeld, 1964). Mivel azonban az ilyesfajta vizsgálatokban a reaktorok eloszlása nem tért el lényegesen a kombinatorikai alapon várhatótól, hamar kiderült az, hogy teljesen konzisztens reakciót senki nem mutat, vagyis tökéletes placebo-reaktorok nem léteznek (Liberman, 1962, 1964).

<b>Vizsgálat</b>	<b>A pozitív placebo reaktorokat elkülönítő tulajdonságok</b>
Lasagna és mtsai, 1954	barátságosság; beszédesség; vallásosság kisebb fájdalomérzet; elégedettség a kórházi ellátással több stressz-tünet; gyakoribb gyógyszerzedés fokozott szorongás, csökkent ellenségesség (hosztilitás) énközpontúság, emocionális labilitás, dependenciáigény testi folyamatokra irányuló fokozott figyelem
von Felsing és mtsai, 1955	éretlenség (impulzivitás, elégtelen érzelmi kontroll, énközpontúság) vágy az irreálisan nagy teljesítményekre és elismertségre depresszióra, szorongásra és hosztilitásra való hajlam
Joyce, 1959	extraverzió, szociabilitás kisebb önbizalom és kisebb dominancia-igény
Thorn, 1962	magasabb szorongási szint és introverzió
Linton és Langs, 1962	nem-kommunikatív, passzív, ellenálló személyiség szuggesztióra való fogékonyság, függőség kezdemenyezőkészség hiánya, stresszre adott nem-adaptív reakciók magát gyakran elveszetteknek érző
Sharp, 1965	az én csökkent megfeleléségének érzése kisebb dominanciaigény magasabb állapotszorongás
Muller, 1965	kifelé orientáltság, lelkesedés verbálisan és szociálisan egyaránt fejlett viselkedés jó alkalmazkodóképesség
Shapiro és mtsai, 1968	a környezettől való erősebb függőség külső ingerekre való fokozott reakciókészség

*II.3. Táblázat. A pozitív reaktorokat a többi csoporttól (negatív reaktorok, semleges reaktorok, stb.) elkülönítő tulajdonságok a korai vizsgálatok eredményei szerint*



#### I.1.4.4. Személyiségvonások kavalkádja

Miután nyilvánvalóvá vált az, hogy konzisztens placebo-reaktorok nem léteznek, a kutatás következő célja azoknak a személyiségjellemzőknek a megtalálása lett, amelyek legalább hajlamosítanak a placebo-válaszra, s így lehetővé tehetik annak valamilyen fokú előrejelzését. Egész sor biztató vizsgálati eredmény látott napvilágot számos személyiségjellemző kapcsán. Sajnos, a vizsgálatok többsége módszertani szempontból nem volt megfelelő, így az eredmények sem igazán összevethetők, inkább csak a nagyobb trendeket lehet érezni és kiemelni (Shapiro és Shapiro, 1997). A részletek iránt érdeklődő olvasónak a témában megjelent kitűnő áttekintő munkákat (Honigfeld, 1964; McNair és mtsai, 1979; Buckalew és mtsai, 1981; Fisher és Greenberg, 1997; Geers és mtsai, 2005) ajánljuk. A legfontosabb korai vizsgálatokban a pozitív reaktorokat a többi csoporttól jól elkülönítő tulajdonságokat az *II.3. Táblázat* foglalja össze.

Összességében elmondható, hogy alig néhány vizsgálatban használtak egészséges személyekre vonatkozó, átfogó személyiségvizsgáló kérdőíveket (pl. CPI-t). E vizsgálatokban (pl. Gelfand és mtsai, 1963) rendszerint nem találtak szignifikáns összefüggést, ugyanakkor tipikusan kis létszámú és egyetemistákon végzett kutatásokról volt szó. A klinikai körülmények között született eredmények közül a pozitívakat rendszerint nem sikerült megismételni.

Ami végső soron mégiscsak kiderült, az az, hogy milyen tulajdonságok *nem* kapcsolódnak a placebo-reakcióhoz. Ezek szerint a nem, az életkor, az IQ (legalábbis attól a szinttől, ami már lehetővé teszi a kutatásban való részvételt), vagy a szocioökonómiai státusz alapján nem lehet jól előrejelezni a placeboóra adott választ (Shapiro és mtsai, 1968, 1997; Casper és mtsai, 2001).

#### I.1.4.5. Szuggesztibilitás

Van a placebo-vizsgálatoknak egy olyan vonulata, ahol megfelelő instrukcióval akár egy hatóanyag farmakológiai hatását is sikerült megfordítani (pl. hánytató/hányinger-csillapító hatás; Wolf, 1950). Más esetekben a placebo váltott ki instrukciótól függően hörgőszűkítő/tágító hatást (asztmás rohamok kiváltása/oldása, Luparello és mtsai, 1968; McFadden és mtsai, 1969; Butler és Steptoe, 1986), így hamar felmerült az, hogy a szuggesztibilitás állhat e jelenségek hátterében. Az 50-es, 60-as években általános volt az a meggyőződés, miszerint a placebo-hatás nem más, mint a szuggesztívó speciális formája (Gliedman és mtsai, 1957; Roberts és Hamilton, 1958; Parkhouse, 1963). Ennek megfelelően szinte minden korai kutatás megpróbált kapcsolatot találni a különböző módszerekkel mért szuggesztivitás és a placebo-reaktivitás között - rendszerint meglehetősen kevés sikerrel (ld. Steinbook és mtsai, 1965; Shapiro és mtsai, 1980).

Ennek ellenére a modern placebo-irodalomban általánosan elterjedt a szuggesztió kifejezés (pl. Ross és Olson, 1981; Vase és mtsai, 2003), ám a legtöbb szerző a fogalmat egyszerűen a verbális közlés vagy az expektanciák kiváltására képes információátadás szinonimájaként használja, így végső soron az elvárás-elméletekhez jutunk vissza (I.1.2.4. szakasz). Érzésünk szerint szuggesztió helyett sok esetben célszerűbb volna „informálásról” beszélni. Minden gyógyszer legfontosabb tulajdonsága a hatása, így e hatás közlése elengedhetetlenül hozzátartozik az informáláshoz. Valójában azonban a betegnek (aki speciális helyzeténél fogva eleve fogékony állapotban van, Varga, 2006) elég arról tudnia, hogy megkapta a betegségének, panaszainak megfelelő kezelést, ám ez nem tekinthető szuggeszciónak abban az értelemben, hogy feltétlenül valamiféle (nem öntudatlan) cselekvési utat jelölne ki a beteg számára. Számos olyan vizsgálati eredmény ismert, mely szerint a beteg és/vagy az orvos tudomása nélkül adott placebo hatástalan (pl. Levine és mtsai, 1979, sőt a hasonló körülmények között adagolt fájdalomcsillapítók hatása is jelentősen csökken (Benedetti, 2009). Mindezek alapján a placebo vonatkozásában talán helyesebb volna „*implicit szuggesztióról*” beszélni, mivel ebben az esetben csak el kell indítani a folyamatot, aminek irányát már a közös kulturális háttér és a kontextus fogja megszabni.

Összességében azt lehet elmondani, hogy a placebo-reaktivitás és a szuggesztibilitás jelenségköre több szempontból is sok hasonlóságot mutat (pl. mindkettő lázán definiált, a hatásmechanizmus kevésbé tisztázott, mindkettő szociális hatás, stb.) és nyilvánvalóan átfed egymással (összefoglalás: Varga, 2006). A placebo-válasz (vagy éppen egyes gyógyszerek, pl. fájdalomcsillapítók hatása) megfelelő szuggesztiókkal erősíthető (Varga, 2006), ám a reakció explicit szuggesztiók híján is tapasztalható, ezért nem tehetünk egyenlőségjelet a két jelenség közé.

#### **I.1.4.6. Szociabilitás**

Fisher és Greenberg 1997-es összefoglalójában a szociabilitást veti fel olyan vonásként, aminek a placebo-reakcióval való kapcsolatát számos korai vizsgálati eredmény támogatja. A szociabilitás nagyon sokrétűen definiált és sokféleképpen vizsgált konstruktum, ami ráadásul nagyon sok pszichológiai mutatóval kapcsolatban áll. Érzésünk szerint emiatt túlságosan általános, nehezen specifikálható megközelítésről van szó.

#### I.1.4.7. Vallásosság

A vallásosság, mint a placebora jól reagálók tulajdonsága, elsőként Lasagna és mtsai 1954-es vizsgálatában került előtérbe, s három évvel később (Gliedman és mtsai, 1957) a kapcsolat megerősítést nyert - nem kevés fejtörést okozva ezzel a kutatóknak. Liberman 1962-es összefoglalója szerint a vallásosság talán egyfajta konformitásiigény kifejeződése lehet. Érdemes megjegyezni azt is, hogy ismert olyan vizsgálati eredmény (Sharp, 1965) is, amelyben nem sikerült a (másféle skálán mért) vallásosság és a placebo-reakció kapcsolatát kimutatni.

Gelfand és munkatársai (1965) vizsgálati eredményei szerint a fájdalomküszöbvel egyetlen vizsgált vonás sem állt kapcsolatban, míg a fájdalomtolerancia mind a vallásossággal, mind a Marlowe-Crowne-féle társas kívánatosság-skálával szignifikáns 0,4-0,5 körüli korrelációt mutatott. A két skála egymással is hasonló mértékben korrelált, ezért kézenfekvőnek tűnt egy közös háttérváltozó feltételezése. A kutatók egy másik társas-kívánatosság-skálát (Ford-féle) is használtak, ám ez nem járt együtt sem a placebo-reakcióval, sem a Marlowe-Crowne skálával. A két skála között volt egy alapvető különbség: a Ford-féle skála kontrollálta a konformitást (*acquiescence*). Mindebből meglehetősen kézenfekvőnek tűnik az a következtetés, miszerint a konformitás lehet az a tulajdonság, ami valójában szoros kapcsolatban áll a placebo-válasszal, s a vallásosság nem más, mint e konformitás egyik formája.

#### I.1.4.8. Társas konformitás

Bernard M. Bass 1956-ban egy sajátos mérőeszközt alkotott meg, aminek nevét (*social acquiescence*) első körben talán társas konformitásnak lehetne fordítani. Az eredeti koncepció szerint a skála a társas megfelelési igényt vagy kritikátlan konformitást (*yea-saying*) mérte, a magas pontszámot elérők pedig nem mások lettek volna, mint a tipikus nyárspolgárok (*Babbitry*). A skálát placebo-vizsgálatban először Fisher és Fisher használta (1963), méghozzá abból a megfontolásból, hogy a nagyobb társas megfelelési igény egyben a placebo-reakcióra is hajlamosíthat, és sikerült is igazolniuk a hipotézist. McNair és munkatársai (1967) a diazepam és a placebo hatásosságát vetették össze szorongásos betegek kezelésében. Érdekes módon a diazepam hatása az alacsony, míg a placeboé a magas Bass-pontszámmal jellemezhető betegek esetében volt nagyobb, utóbbi csoport tagjai a placebora sokszor jobban reagáltak, mint a diazepamra, méghozzá minden mért paraméter tekintetében. A kutatókban elkezdett megerősödni az a gyanú, hogy a Bass-féle skála nem azt méri, amire eredetileg tervezték. Ahogyan azt McNair és mtsai kifejtik (1968), a magas Bass-pontszámmal bírók semmiképpen nem nevezhetők vakon engedelmeskedő konformistáknak, hiszen a vizsgálat során mutatott

együtműködésük nem volt jobb a másik csoportnál, sőt a tesztek kitöltése során kifejezetten gondatlanabban jártak el azoknál (McNair és mtsai, 1979). A korábbi ígéretes eredmények igazolására egy további, nagyon korrektül felépített vizsgálat is született (McNair és mtsai, 1970), és ezúttal egy másik szorongáscsökkentő gyógyszer és a placebo vonatkozásában sikerült hasonló interakciót kimutatni.

McNair és mtsai (1979) ezután két különböző mintán (941 pszichiátriai beteg, illetve 1873 egyetemi hallgató) végeztek faktorelemzést, ami a rövidített Bass-féle skálát két fő komponensre bontotta. Mindkét faktor mindkét mintán jól elkülönült, de az első („*tradicionalizmus*”) inkább a betegekre, míg a második („*dacos individualizmus*”) inkább az egyetemistákra volt jellemző. A tradicionalizmus-skálán magas pontszámot mutatók hajlamosak baj esetén a segítségkérésre (Jospe, 1978), a másokkal való együtműködésre, méghozzá a társadalom részeként, a szabályokat és konvenciókat betartva, akár követő szerepben is, míg az alacsony pontszámúak inkább a függetlenségüket és egyéniségüket hangsúlyozzák. A két faktor közül az első bizonyult alkalmasnak a placebo-válasz előrejelzésére (McNair és Barrett, 1979). A McNair-munkacsoport két évtizedes eredményei alapján a legtöbb szerző (Brody, 2000; Fisher és Greenberg, 1997), sőt még a témában meglehetősen kritikus álláspontot valló Shapiro-házaspár (Shapiro és Shapiro, 1997) is elismerte a tradicionalizmus-skála potenciális használhatóságát a placebo-válasz predikciójában.

Végignézzve az eddig ismertetett, a szociabilitással és a vallással kapcsolatos eredményeket, az ember nem tud szabadulni attól az érzéstől, hogy egyetlen közös vonás húzódhat meg a háttérben. E tulajdonságot talán éppen a *tradicionalizmus* konstruktuma írja le a legpontosabban, ami Fisher és Greenberg szerint (1997) nem más, mint egyfajta társas problémamegoldási készség.

#### **1.1.4.9. Diszpozicionális optimizmus**

Az optimizmus és az egészség kapcsolata az utóbbi 10 év egészségpszichológiai kutatásának divatos témája, valóban sok ígéretes eredménnyel (összefoglaló: Szondi, 2006). Geers és munkacsoportja 2003-as vizsgálatukban azt találták, hogy a nagyobb diszpozicionális optimizmussal jellemezhető személyek az őket személyükben érintő témák tekintetében inkább pozitív, míg a kevésbé optimisták inkább negatív dolgokra beszélhetők rá. Gondolatmenetük szerint a placebo a meggyőzés egyik a esetének tekinthető, s így elvi alapon feltételezhető, hogy a fenti mechanizmus a placebo-hatás vonatkozásában is működik. Elméletüket két vizsgálatban tesztelték. Az első vizsgálat (2005) valójában nocebo-reakcióra vonatkozott (amit a szerzők a placebo-reakció ellentétéként definiáltak, nem feltétlenül helyesen, ld. *1.2.2. szakasz*), ezért az

*I.2.4.7. szakaszban* kerül ismertetésre. A második vizsgálatban (2007) egészséges önkéntesek altató hatásának beállított placebo-tablettát kaptak, és a reakció az optimisták körében valóban erősebb volt, mint a pesszimisták csoportjában. Összefoglalva a két vizsgálat eredményeit, a vizsgált személyiségvonás (optimizmus) és a szituáció (pozitív vagy negatív elvárások) mindenhol interakcióban állt egymással.

#### **I.1.4.10. Vonás-környezet interakciók**

Az 1970-es évekre a szakma lényegében lemondott a placebo-választ meghatározó személyiségvonások felderítéséről. E lemondás legfőbb oka az volt, hogy egyre többen hívták fel a figyelmet a helyzeti tényezők fontosságára (pl. Hawkins és Tibbetts, 1956a, 1956b; Sherman, 1959). A legfontosabb helyzeti tényezőnek rendszerint az orvos személyiségét és meggyőződését, a terápiás kommunikációt, a beteg terápiával kapcsolatos attitűdjét, a terápiás környezetet és a szerek perceptuális jellemzőit tartották (pl. Liberman, 1962; Honigfeld, 1963; Shapiro, 1964; Beck, 1977). A legtöbb szerző egyetértett abban, hogy éppen az ingerek komplexitása miatt nehéz a hatást egyetlen vagy néhány faktorra visszavezetni, s többen felhívták a figyelmet arra is, hogy különbséget kell tenni a vonás-jellegű konzisztencia és a környezeti azonosság (uniformitás) között: valójában csak az utóbbi esetben lehet konzisztens reakciót várni, ám itt a meghatározó tényező a nehezen vizsgálható személyes jelentés (Fisher, 1967). Érdeemes megjegyezni, hogy az emóciók zsigeri komponenseinek vonatkozásában Engel egyébként nagyjából ezzel egy időben már megkülönböztette az ingerrel és az egyénnel kapcsolatos specificitást és ezek aleseteit (egyediség vs. konzisztencia) (Engel, 1972; Bárdos, 2003). Az inger specificitásának két alesete az inger egyedisége (eltérő ingerek eltérő válaszokat váltanak ki) és az inger konzisztenciája (egy inger mindig megegyező reakciót vált ki). Az egyén specificitása mögött állhat az egyediség (mindenki máshogy reagál ugyanarra az ingerre) és egyéni konzisztencia (egy egyed többféle ingerre is hasonlóképpen reagálhat). Annak ellenére, hogy e felosztás (főleg az egyéni specificitás vonatkozásában) elvi sémáját tekintve nagyon sokban hasonlít az interakcionista személyiségpszichológiában használttal, ezt egyetlen szerző sem kötötte össze közvetlenül a placebo témakörével.

Míndez természetesen nem volt független a személyiségpszichológia általános irányváltásától, a hagyományos vonáselméletektől való elfordulástól és az interakcionizmus térnyerésétől (Mischel, 1973; Magnusson és Endler, 1977). A placebo-kutatók körében is elfogadottá vált az, hogy ha létezik is valamilyen, a reaktor személyiséggel kapcsolatos vonás, akkor az csak a környezeti tényezők függvényében jut(hat) kifejeződésre (Bourne, 1971; Beck, 1977; Buckalew és mtsai, 1981; Geers és mtsai, 2005). Gelfand és munkatársai (1965) szerint

vonások helyett inkább „prediszpozicionális faktorokról” érdemes beszélni, amit a helyzeti tényezők elfednek vagy éppen felerősítenek. Ráadásul két személyiségvonás is interakcióba léphet egymással: Luoto idői becslésen alapuló vizsgálatában a placebo különböző személyiségtípusok esetén különböző hatást váltott ki (1964): a pozitív reaktorok magas neuroticizmus- és introverzió-pontszámmal, míg a negatív reaktorok szintén magas fokú neuroticizmussal és extraverzióval voltak jellemezhetőek.

A pszichológia nyelvén a helyzeti tényezőket sokszor le lehet fordítani állapot-típusú változókra (pl. ilyen a helyzeti szorongás vagy a szituáció-specifikus optimizmus, ld. később) is. Bár a legtöbb esetben azt szokás mondani, hogy van bizonyos együttjárás egy adott tulajdonság vonás- és állapot-típusú változata között (pl. aki magas pontszámot ér el egy vonásszorongás skálán, az gyakrabban mutatja a helyzeti szorongás jeleit is), sokszor korántsem egyértelmű az, hogy az egyes szerzők éppen a szorongás kapcsán mire gondoltak.

A vonás-típusú és a helyzeti jellegű tényezők interakcióját Geers és mtsai korábban ismertetett vizsgálatai (2005, 2007) is igazolták, méghozzá a modern módszertani elvárásoknak is megfelelő módon.

#### **I.1.4.11. Személyes éntudatosítás**

Gibbons és munkatársai arousal-növelőnek beállított placebót adtak kísérleti személyeiknek, akiknek egy része egy tűkörrel is szembesült (1979). A tűkörhelyzet fokozza a befelé forduló figyelmet (a személyes éntudatosítást), s ennek következtében e csoport tagjai jóval kevésbé befolyásolta a placebo-instrukció, vagyis jóval kisebb mértékű arousal-növekedésről számoltak be. A vizsgálatot némileg megváltoztatott körülmények között többen is megismételték (Scheier és mtsai, 1979; Gibbons és Gaeddert, 1984), lényegében megegyező eredménnyel. Úgy tűnik, hogy a befelé fordított figyelem pontosabb önbeszámolót tesz lehetővé, mivel az önmegfigyelés kevésbé torzul külső tényezők (esetünkben a placebo-szuggesztíó) hatására. A szerzők szélsőséges példájával élve: aki teljes mértékben befelé fordítja a figyelmét, annak tünetészlelését egyáltalán nem befolyásolják külső ingerek, gy a placebo-hatás is eltűnhet. Duncan és Laird vizsgálata (1980) szerint a placebo-hatás esetében inkább a külső ingerekre (gyógyító szuggesztíó) irányuló figyelem dominál, míg a nocebo esetén elsősorban befelé figyelünk

Ha úgy tetszik, akkor tehát a személyes éntudatosítás mértéke egy olyan állapot-jellegű tényezőnek tekinthető, ami interferál áll a szuggesztíók hatásával. Mindez azért nem ennyire egyszerű. Egyrészt a percepció aktív és szelektív folyamat (Pennebaker, 1982), és a befelé fordított figyelem *irányát*, valamint a tünetek észlelt súlyosságát igenis meghatározhatja külső

információ. Éppen ezt próbálja figyelembe venni a placebo-hatás *szignáldetekciós* megközelítése (Allan és Siegel, 2002; Klosterhalfen és Enck, 2006). Jó példát fog erre nyújtani a placebo-jelenség, hiszen a mellékhatások észlelésében kulcsszerepet játszik a testi folyamatokra irányuló fokozott figyelem (*I.2.4.4. szakasz*), valamint az egészséges testi működés jeleinek téves interpretálása (*I.2.1.15. szakasz*). Ez utóbbi azonban már az attribúció problémája, amire később térünk vissza.

Érdeemes megjegyezni azt is, hogy a befelé fordított figyelem pusztán csak a szubjektív belső állapot pontosabb megítélését teszi lehetővé, de nem segít az azt kiváltó ok megtalálásában (Gibbons és Gaeddert, 1984).

Felmerülhet az, hogy esetleg a konstruktum vonás-típusú megfelelője (*személyes éntudatosság*) is befolyással lehet a placebo-válaszra, ezzel kapcsolatban azonban (ellentétben a placebo-kutatással, *I.2.1.9. szakasz*) nem tudunk empirikus kutatási eredményekről.

#### **I.1.4.12. A gyógyulásba vetett hit, remény**

Számos szerző bizonyos specifikus érzelmekben próbálta és próbálja megtalálni a placebo-válasz hajtóerejét és egyben mechanizmusát is. Definíció szerint minden érzelem bír viselkedéses vonatkozásokkal, s ide tartoznak a különböző (akaratlagosan nem irányítható és sokszor nem is észlelhető) zsigeri reakciók, reakciómintázatok is (Bárdos, 2003, p. 111-137). A zsigeri válaszok módosítása történhet közvetlen beidegzéssel (pl. bolygóideg) vagy hormonális úton is, a legtöbb esetben mindkét mechanizmus szerepet játszik. A viselkedés és különösen érzelmek zsigeri összetevői eszerint jelentős magyarázó erővel bírhatnak - nemcsak számos pszichoszomatikusnak tűnő panasz kialakulásában, hanem a gyógyulásban is.

A leggyakrabban felsorolt érzelmek rendszerint összetett (kompozit emóciók), amelyek erős kognitív komponenssel (a jövővel kapcsolatos elvárással) jellemezhetők. Tipikusan ilyen a *remény* (Frank, 1961; Spiro, 1998; Humphrey, 2002), vagy a sokkal inkább érzelmmel átszínezett kognitív beállítódásnak, mint érzelmenek tartott *hit* (Lipkin, 1984; Evans, 2004), s lényegében ide sorolható az *optimizmus* is. A diszpozicionális optimizmusról korábban (*I.1.4.9.*) már volt szó, ám érdemes megjegyezni, hogy létezik *szituáció-specifikus optimizmus* is, ami minden bizonnyal jobban kapcsolható az egészség-betegség témaköréhez (Szondy, 2004, 2006) és nagyon közel áll a gyógyulásba vett hithez. Bár a felsorolt konstruktumok nyilvánvalóan bírnak egészségvédő és/vagy gyógyulást segítő hatással (ld. Richman és mtsai, 2005), a teljes szervezetet érintő (szisztémás) természetük miatt önmagukban nem lehetnek alkalmasak egyes jelenségek (pl. csak az egyik testfélén tapasztalt fájdalom enyhülése) magyarázatára.

Emellett felmerül az ok-okozatiság problémája is: sokszor nehéz eldönteni azt, hogy a pozitív érzelmi állapot valóban mediáló szerepet tölt be (pl. az erősödő remény serkenti a gyógyulási folyamatot) vagy inkább a placebo-reakció *következmenyeképpen* jelentkezik (a gyógyulás élettani jelei táplálják a reményt).

#### **I.1.4.13. Szorongás**

Minden állapot-típusú tényező közül talán az (állapot)szorongás és a placebo-reakció kapcsolata örvend a legnagyobb népszerűségnek, és nem is alaptalanul. A szorongással közeli kapcsolatban álló *stresszrendszer* és a placebo-hatás közötti összefüggés nyilvánvalónak látszik. Egyes szerzők szerint (pl. Evans, 2004) minden placebo-reakció a stresszrendszer hormonjainak (CRH, ACTH, kortizol) közvetítésével zajlik, ami egyben a placeboval potenciálisan befolyásolható panaszok körét is meghatározza. Ez természetesen csak egy elmélet és nem is a legjobb, ám azzal kapcsolatban számos bizonyíték gyűlt össze, hogy a stresszválasz és a placebo-hatás között valóban van kapcsolat (összefoglalás: Benson és Stark, 1996).

Beecher a fájdalom vonatkozásában nagyon korán (1956) leírta azt, hogy a magasabb kezdeti szorongási szint nagyobb placebo-reakciót implikál. Továbbfejlesztett elmélete szerint (Beecher, 1960) a placebo éppen azért hatásosabb a klinikai, mint a laboratóriumi fájdalomcsillapításban, mert a valós fájdalom sokkal több szorongást és stresszt indukál.

Az elmélet népszerűvé vált (Gelfand és mtsai, 1963; Honigfeld, 1964; Beck, 1977; Shapiro és Shapiro, 1997), sokan egyenesen odáig mentek el, hogy a szorongási szintet tartották a placebo és a személyiség közötti egyetlen valid kapcsolatnak (Buckalew és mtsai, 1981). Számos különböző vizsgálat született a témában, és sikerült is kimutatni azt, hogy (a) a placebo a szorongásos panaszokat jól enyhíti (Frank és mtsai, 1963), és (b) a kezdeti nagyobb distressz fokozott placebo-reakciót valószínűsít (Frank és mtsai, 1963; Uhlenhuth és Park, 1964; Sharp, 1965; Kulcsár és mtsai, 1986). Evans vizsgálatai szerint (1985) a placebo-tabletta bevétele után növekvő szorongási szint csökkenti, a csökkenő szorongás viszont emeli a fájdalomtoleranciát. Születtek ellentétes eredmények is (pl. Rickels és Downing, 1967) és számos olyan kutatási eredményt is ismerünk, amelyben nem tudtak kapcsolatot találni a placebo-fájdalomcsillapító hatásossága és az aktuális szorongási szint között (Hashish és mtsai 1988; Flaten és mtsai, 2006).

Az ellentmondások feloldását talán az jelentheti, ha megkülönböztetjük az általános szorongást a fájdalomtól való szorongástól (Benedetti és mtsai, 2006, 2007). Az 1990-es évektől kezdve vannak adatok arra, hogy az anticipált fájdalom miatti szorongás mértéke lényegében személyiségvonásnak tekinthető (összefoglaló: Staats és mtsai, 2001). A szerzők magyarázata szerint a fájdalomtól való szorongás negatív érzelmi állapotot indukál (a jelenség fontossága



miatt később külön nevet is kapott: ez az *anxiebo*; Svenson és mtsai, 2005; Bárdos, 2006), ami közvetlenül képes erősíteni a nociceptív stimulus hatását (Staats és mtsai, 2001). Ebben az esetben tehát ismét egy vonás-helyzet (instrukció) kölcsönhatással állunk szemben. Mára meglehetősen jól felderítettnek tűnnek a fájdalom, a placebo analgézia, illetve a nocebo hiperalgézia központi idegrendszeri mechanizmusai is (összefoglaló: Köteles és Komsa, 2008).

Ne felejtjük el ugyanakkor azt, hogy a fenti fejtegetések a fájdalomra vonatkoznak, miközben a placebo-hatás ennél jóval szélesebb spektrumot ölel fel, így a szorongás/stresszrendszer bizonyosan nem alkalmas a placebo-jelenség teljes körű magyarázatára. Pszichiátriai vagy asztmás betegekkel végzett vizsgálatokban például nem sikerült kapcsolatot találni a szorongási szint és a placebo-reaktivitás között (Shapiro és Shapiro, 1997; Butler és Steptoe, 1986).

A szorongás (tágabb értelemben a negatív affektivitás), illetve a szorongás és a depresszió testi korrelátumainak félreinterpretálása egyébként fontos szerepet fog kapni a nocebo-reakció értelmezésében (I.2.1.6., ill. I.2.4.3. szakasz).

#### **I.1.4.14. Motivációk**

Ahhoz képest, hogy a modern placebo-irodalomban mennyire agyonhallgatott és elhanyagolt témáról van szó, már nagyon korán több szerző is leírta a motivációk fontosságát a placebo-válaszban (pl. Wolf, 1959; Hankoff és mtsai, 1960; Liberman, 1962). A korai szerzők egyrészt a laboratóriumi és a klinikai vizsgálatok résztvevőinek potenciálisan eltérő motivációját (pl. Abramson és mtsai, 1955b), másrészt a szándékosan hamis válaszok motivációs hátterét tárgyalták (Liberman, 1964). A téma ezért lehet fontos, mert sem a kondicionáláson, sem az elváráson alapuló placebo-elméletek nem adnak közvetlen választ arra az egyszerű kérdésre, hogy mi a folyamat hajtóereje. Néhány jól megtervezett, mind a motivációt, mind az expektanciákat vizsgáló modern kutatás eredményei szerint (Jensen és Karoly, 1991; Geers és mtsai, 2005) az expektanciák megléte önmagában nem elégséges feltétele a reakciónak, ha a résztvevők nem motiváltak a „viselkedésváltozásra”. Pancheri és Kotzalidis elmélete (1991) (legalábbis pszichiátriai betegek vonatkozásában) ezzel összefüggésben a dopamin mediálól szerepét feltételezi a placebo válasz, mint motivált viselkedés kiváltásában és fenntartásában. A dopamin-alapú agyi jutalmazó rendszer szerepével kapcsolatosan egyébként egyre több bizonyíték gyűlik össze (Benedetti, 2009). A kérdés csak az, hogy miféle motivációk jöhetnek itt szóba?

Erről a témában született kísérletes vizsgálatokból nem kaphatunk igazán átfogó képet, mivel ezek rendszerint a résztvevők önértékelését veszik célba (ld. az attribúcióról szóló fejezetet

is). Aletky és Carlin a nem, a motivációs manipuláció és a placebo kölcsönhatását vizsgálták (1975). Manipuláció nélkül a férfiak a nőknél jobban reagáltak teljesítményfokozó placeboóra, míg a placebo és az erőteljes manipuláció („a nagyobb teljesítmény a testi erő jele”) visszavetette a férfiak teljesítményét, amit a szerzők egyfajta pszichológiai reaktanciaként próbáltak értelmezni. Jensen és Karoly kísérletében (1991) hasonló típusú manipulációt használt, és szintén sikerült kimutatni a motivációs főhatást.

Ami az elméleti megközelítéseket illeti, fő motivációként sok szerző a gyógyulási vágyat említi (Plotkin, 1985; Harrington, 1997; Geers és mtsai, 2005), ami érzésünk szerint korántsem annyira egyértelmű, mint ahogyan első pillantásra látszik: egyszerűen túl absztrakt. Ennél konkrétabbnak tűnik az adott tünetek megváltozásának (javulásának) vágya, pl. a fájdalomcsillapítás vonatkozásában (Fields és Price, 1997). Súlyos krónikus betegségek izolációt és státuszvesztést jelentenek a beteg számára, ami egyfajta szeparációs szorongást indukál (Whitehead és Schuster, 1982; Bárdos, 2003). Lehetséges, hogy ez kisebb mértékben minden betegségre alkalmazható, hiszen a társas kapcsolatok és a státusz elvesztésének *lehetősége* is indukálhat szorongást (Gruenewald és mtsai, 2004; MacDonald és Leary, 2005), és e szorongás csökkentése már közvetlen motivációt jelenthet. Ugyanígy konkrét motivációt indukálhat a betegséggel és a betegszereppel járó kényelmetlenségek megszüntetésének vágya is - a tanuláselmélet irodalmából jól ismert, hogy egy kellemetlen állapot megszüntetése gyorsabb és erősebb (bár kevésbé stabil) megerősítést jelent, mint egy kellemes állapot elérése.

Emellett szóba került az orvosnak való megfelelés igénye is (Jospe, 1978; Kienle és Kiene, 1997; Margo, 1999; Ross és Olson, 1981; Harrington, 1997), amit az intuíción kívül számos indirekt eredmény támaszt alá (gondoljunk csak a korábban tárgyalt konformizmusra-tradicionalizmusra). Ezzel valamennyire rokon az általános együttműködési vágy is (pl. Geers és mtsai, 2005).

Ennél sokkal többet nem is tudunk a motiváció és a placebo-reakció viszonyáról, s ennek legfőbb oka az lehet, hogy miközben az elvárások felmérése kötelező eleme lett a legtöbb placebo-vizsgálatnak, a motivációval senki sem törődik igazán. Emellett a motiváció sok esetben nem tudatosodik, így a vizsgálata is bonyolult (Geers és mtsai, 2005).

#### **I.1.4.15. Attribúció**

Schachter és Singer 1962-ben publikálta cikkét az érzelmi állapotok attribúciójáról. Vizsgálati eredményeik szerint az érzelmek intenzitásáért jórészt a zsigeri arousal-szint, míg a specificitásért a kognitív szféra felelős. Ha nincs támpontunk az észlelt magas arousal-szintre, akkor megpróbálunk keresni egyet a rendelkezésre álló környezeti ingerek közül (*címkézés*).

Storms és Nisbett (1970) két csoportra osztott inszomniás betegeknek lefekvés előtt placebo tablettát adott azzal az információval, hogy a szer növeli/csökkenti az arousal-szintet. Az eredmények meglepőek voltak: az első csoport hamarabb aludt el, mint a második, amit a szerzők kognitív címkézéssel magyaráztak. Az elmélet szerint az első csoport tagjai magas arousal-szintjüket a tablettának, és nem saját belső felfokozott érzelmi állapotuknak tulajdonították, míg a második csoport tagjai úgy értékelték, hogy még a nyugtató hatású gyógyszerrel együtt is túl magas az arousal-szintjük, ami mögött intenzív emóciók állhatnak. Az eredmények nagy port vertek fel, hiszen éppen ellentétesek voltak a szuggesztív placebo-magyarázatokkal. Storms és Nisbett cikke ellenére bevonult a szociálpszichológia-tankönyvek attribúcióval foglalkozó fejezeteibe, hogy nem igazán sikerült az eredmények megismétlése (Kellog és Baron, 1975; Bootzin és mtsai, 1976): a későbbi vizsgálatok eredményei egyértelműen a szuggesztív magyarázattal álltak összhangban (az arousalszint-csökkentőnek beállított placebo-t szedők aludtak el hamarabb).

A megismétlési kísérletek kudarcára számos magyarázat született, a legkidolgozottabb a Ross és Olson nevéhez fűződő expektancia-attribúciós modell (1981), ami megkülönbözteti a tünetekre és a mögöttes betegségre adott szereket, illetve az elsődleges (az észlelhető tünetekre vonatkozó) és a másodlagos (a mögöttes betegsége következtetni próbáló) értékelési folyamatokat. Amennyiben egy vizsgálatban résztvevők a tünetei enyhítésére szolgáló placebo-t vagy gyógyszert kapnak, akkor a tünetek változásából próbálnak mögöttes betegségük súlyosságára következtetni. Ha a szer hatásosságával kapcsolatban nagy elvárásaik vannak és ehhez képest a tünetekben csak kismértékű javulást észlelnek, akkor ebből arra következtetnek, hogy a mögöttes betegség jóval súlyosabb lehet a korábban gondoltnál, hiszen egy erős szer is csak kevésbé tudta csökkenteni a tüneteket - végeredményben tehát a placebo éppen ellentétes hatást ért el a vártnál (ún. fordított vagy *reverz placebo-hatás*). Ross és Olson szerint a szuggesztív és az attribúciós magyarázat közötti ellentét feloldható akkor, ha minden esetben megvizsgáljuk a felsorolt tényezőket, pl. az alapbetegséget megelőző instrukció („szuggesztív”) esetén a placebo-hatás a várt irányú lesz (ún. *sztenderd placebo-hatás*).

Berglas és Jones vizsgálatának (1978) résztvevői teljesítményfokozónak, illetve teljesítménycsökkentőnek beállított placebo-k közül választhattak, miután teljesítményükről hamis (túlságosan jó, vagyis az okot illetően bizonytalanságot okozó) vagy korrekt visszajelzést kaptak. A hamis visszajelzést kapó férfiak inkább a gátlónak tartott szert választották, hiszen így volt mire fogni a következő tesztben az esetleges rossz eredményt (a kudarc externalizációja). Érdekes módon a nők a teljesítményfokozó szert preferálták, a szerzők interpretációja szerint azért, mert eleve hajlamosak a szerencsének, és nem saját képességeiknek tulajdonítani az eredményeiket.

Gibbons és Wright az előzőhöz hasonló helyzetbe hozta kísérleti személyeiket: gátlónak vagy serkentőnek beállított placebo-tablettát kaptak és matematikai feladatokat kellett megoldaniuk (Gibbons és Wright, 1981; Gibbons és Hormuth, 1981). A résztvevők egyrészt hatásosabbnak ítélték a gátló hatású „szert”, másrészt a gátolt körülmények között szignifikánsan jobb teljesítményt nyújtottak és kevésbé érezték megerőltetőnek a feladatot, mint serkentő instrukciót kapott társaik. A vizsgálat következő részében nagy vagy kis szexuális büntudattal jellemezhető férfiak és nők kaptak arousal-növelőnek beállított placebót, majd erotikus, illetve semleges témájú filmet néztek meg. A magas büntudatú résztvevők erotikus filmek esetében erősebbnek tartották a placebo hatását (externalizáció), mint kisebb büntudattal jellemezhető társaik, míg a semleges témájú filmet nézők között nem volt ilyen különbség.

A (téves) attribúció témaköre a nocebo-hatás kapcsán kap majd igazán fontos szerepet (I.2.1.15. szakasz), itt összefoglalásként elég annyit megjegyezni, hogy egyrészt a hibás attribúció torzító tényező lehet a placebo-hatás vizsgálatában (más eredetű hatásokat vagy más okból bekövetkező javulást a kezelésnek tulajdoníthatnak), másrészt a kezelés önmagában is elindítja az oktulajdonítási folyamatot és ebből következően a viselkedésváltozást.

#### **I.1.4.16. Kognitív disszonancia-redukció**

Nagyon közel áll egymáshoz az attribúció és a kognitív disszonancia-redukció: ez utóbbiban egy korábbi, szabad akaratból meghozott döntést igazolunk magunk előtt a következmények megfelelő ártértékelésével. Totman laboratóriumi fájdalom-vizsgálatának (1975) résztvevői injekció formájában analgéziát kérhettek, amihez az egyik csoport esetében honorárium is járt. Ahogyan az a disszonancia-redukciós elmélet alapján várható, a pénzjutalmat kapó csoport tagjai jóval kevésbé érezték hatásosnak a fájdalomcsillapítást, hiszen nekik volt egy jó okuk az injekció elfogadására: a jutalom. A másik csoport tagjai viszont csak úgy tudták önmaguk előtt indokolni a kellemetlenséggel is járó döntést, hogy erősebbnek érzelték a szer hatását és utólag is valamennyivel kevésbé utasították el az injekciót. Érdemes megjegyezni, hogy nem tudatos stratégiáról van szó, amit mi sem bizonyít jobban, mint hogy a különbséget nemcsak a szubjektív beszámolók, hanem bőrellenálás-különbségek alapján is ki lehetett mutatni. Mi ebből a következtetés? Egy adott terápia mellett való elköteleződés egyrészt döntést jelent, másrészt áldozatot követel (idő, energia, pénz, stb.) a beteg részéről. Mindennek fontos megerősítője és igazolása, ha a terápia valóban hatásosnak bizonyul, így érthető, hogy hajlamosak vagyunk minden eszközzel az emellett szóló bizonyítékokat gyűjteni, illetve „előállítani”.

Az attribúciós és disszonancia-redukciós vizsgálatok tulajdonképpen speciális motivációs vizsgálatokként is felfoghatók. Közvetlen háttérmotivációként egyrészt az énkép védelme jelölhető meg, másrészt az oktulajdonítás (Heider, 1958), mint a kontrollnyerés eszköze (Kelley, 1971, 1973). Röviden érdemes megemlíteni, hogy az észlelt kontrollal kapcsolatos konstruktumok a gyakorlat szintjén meglehetősen érdemtelenül kimaradtak a placebo-kutatásból (egy kivételt jelent Bandura és mtsai 1987-es vizsgálata, idézi Cziboly és Bárdos, 2003). Elméletben több szerző is felveti az észlelt kontroll különböző formáinak alapvető fontosságát a placebo-hatásban (pl. az orvoshoz fordulás és az orvosban való bizalom, mint a kontrollnyerés eszköze, Brody, 2000), ám a konkrét és szisztematikus empirikus vizsgálatok hiányoznak. Mindez egyébként visszavezet minket a szorongáscsökkentés témaköréhez, hiszen a legfontosabb szorongás-indukáló tényező éppen az észlelt kontroll csökkenése vagy teljes elvesztése.

#### **I.1.4.17. Szintézis: a placebo-válasz mint énvédelem**

A motivációkkal általában foglalkozó rész végén beláttuk azt, hogy a placebo-hatásban az expektanciák mellett a motivációknak is fontos szerepük van: az előbbieket elsősorban a válasz irányáért felelősek, míg az utóbbiak inkább annak intenzitását szabják meg. Mindezt most annyival finomíthatjuk, hogy humán esetben e motivációk talán legfontosabbika a tágabb értelemben vett énvédelem.

Bálint Mihály saját tapasztalatként írja le könyvében azt, hogy a placebo elsősorban testi eredetű panaszok esetén hatásos, neurotikusoknál kevésbé (Bálint, 1990). Mindez azért érdekes, mert meglehetősen ellentmond mindennapi intuíciónknak. A beteg állapotnak nyilvánvaló előnyei is vannak, Bálint példaként a frusztráló kapcsolatokból való visszahúzódotást, az introverzió és a regresszió lehetőségét sorolja fel, valamint a másodlagos betegségelőnyök (szeretet, figyelem, stb.) megszerzésének lehetőségét. Ebből viszont az következik, hogy - bár döntően pszichés eredetű betegségekről van szó és ezért kézenfekvő volna a pszichés eszközökkel való gyógyítás lehetősége -, esetükben jóval kisebb mértékű vagy kevésbé tartós hatás várható a placebo-kezeléstől (Lipkin, 1984), hiszen a beteg valójában ellenérdekelte, így ellenállhat a kezelésnek.

Más a helyzet azokban az esetekben, amikor a beteg motivált a gyógyulásra. Fisher és Greenberg szerint (1997) ideje volna szakítani az aktív orvos - passzív beteg szemlélettel, amely szerint a beteg egyszerűen befogadja és visszatükrözi az orvos szuggesztívóit és elvárásait, és mindennek az orvos az energetizáló tényezője is. Fisherék szerint a placebo-válasz nem más, mint aktív alkalmazkodás: egy problémás szituációban a beteg előnyt észlel, és megpróbálja azt

kihasználni a gyógyulása érdekében. Mindezt a szerzők egyfajta énvédelemként értelmezik, amelynek eszköztára meglehetősen széles lehet, és egyben motivációs faktorként is működik. A motiváció természetesen tovább bontható mindazon tényezők ismeretében, amelyek a pszichológiai distressz állapotában szóba kerülhetnek. Ilyen lehet a megingó önértékelés növelése, a fenyegetettségérzet csökkentése és az észlelt kontroll növelése is. Bár korábban már szó esett róla, itt is fontos megjegyezni, hogy mindez nem szükségszerűen csak (helyesebben: szükségszerűen nem csak) szubjektív szinten zajlik, sarkosabban fogalmazva: nem elsősorban önbecsapás vagy pozitív torzítás, mint azt néhány szerző javasolja (pl. Margo, 1999).

Érdekes látni azt, hogy nagyon különböző alapról (pszichofiziológia, pszichiátria, pszichoanalízis, stb.) induló szerzők jutnak el hasonló következtetésre. A fő gondolatmenet szerint az ember énképe nemcsak pszichológia jellemzőinket, hanem ettől elválaszthatatlanul testképünket és az életfolyamatok nem tudatos szabályozását is magába foglalja. Ennek élettani-anatómiai bázisa („neuomátrix”) genetikailag meghatározott, ám végső formáját tanulással nyeri el a fejlődés korai szakaszában. E tanulás eredményeképpen tipikusan az (élettani értelemben is) egészségesen funkcionáló ént reprezentálja (Melzack, 1990; Ádám, 1998), illetve próbálja visszaállítani betegség esetén. Az intakt self fenntartása életünk egyik legfontosabb célja és motivációja (Ádám, 1998, 2004), így nem csoda, hogy az énkép sérülése esetén bármilyen rendelkezésre álló eszközt megpróbálunk felhasználni az eredeti állapot visszaállítására.

Mivel az intakt énképben benne foglaltatik az egészséges élettani működések reprezentációja is, a placebo-gyógyulás az egészséges állapot felidézéseként (*remembered wellness*, Benson és Friedmann, 1996; Edelman, 2003) is felfogható. E folyamat kiváltója lehet a terápiás helyzet, a kezelés, vagy még inkább az orvossal való kapcsolat. Mai felfogásunk szerint énünk alapvetően szalutogenetikusan orientált, vagyis aktívan keresi a jólléthez vezető utat és lehetőségeket, aminek a (biztonságos) korai kötődés egyfajta prototípusát jelenti. Smith szerint a placebo-reakció (a boldogság, a szeretet-szerelem és a humor mellett) az agyi szalutogenikus válaszok közé tartozik, és ugyanaz az agyi központ jutalmazza, ami a gyerekkori kötődést is (Smith, 2002). A gyerekkori fejlődés alakulása függvényében egyes emberek számára betegség esetén az orvossal való jó kapcsolat kulcsfontosságú lehet, míg másoknak az orvos introjektált képe (pl. a gyógyszer) is elegendő lehet az öngyógyító folyamatok beindításához.

Van egyébként az orvos-beteg-kapcsolatnak egy további vetülete is, amit sokan nem szívesen sorolnak a placebo témakörébe: ez pedig a terápiás előírások betartása (*compliance*, *adherence*). Bár a klinikai hatásvizsgálatokban és kórházi körülmények között e faktort rendszerint jól kontrollálják, a valós életben egy kezelés hatásosságának egyik legfontosabb előfeltétele az előírások betartása (Shea, 2006). Számos szerző (Benson és Epstein, 1975; Shapiro és Shapiro, 1997) szerint az együttműködés ugyanúgy az orvos-beteg kapcsolattól (is)

függő viselkedéses válaszok körébe tartozik, mint a placebo-reakció többi eleme, hiszen ez esetben is önszabályozásról van szó. A modern megközelítések egyébként a régóta túlságosan tekintélyelvűnek tartott compliance-fogalom (*engedelmeskedés*) mellett az *adherence*-t sem preferálják, Shea például a „kezelésben való érdekeltség” (*medication interest*) elnevezést javasolja (2006), éppen ennek motivációs áthallása miatt. A placebo és az együttműködés elválaszthatatlan összefonódásának talán legjobb bizonyítéka az, hogy számos longitudinális vizsgálat eredményei szerint a placebo-csoportok tagjainak mortalitása is a placebo-tabletták szedésének függvényében javult vagy romlott (az együttműködők és az együtt nem működők mortalitása 4, ill. 13% volt; Horwitz és Horwitz, 1993). Shapiro és Shapiro eredményei szerint (1997) a preferált kezelés kapása egyébként a placebo-választ önmagában is javítja.

Talán a terápiás előírások betartása az a példa, amelyen keresztül a legjobban illusztrálható a laboratóriumi és a klinikai helyzet közötti fő különbség. Miközben a laboratóriumban a beállítódás és az elvárásoknak való megfelelni vágyás egyértelműen torzító tényezőnek számít, az orvos-beteg kapcsolatban ez az összefüggés jóval összetettebb: amennyiben mindenképpen megpróbáljuk kiiktatni, akkor jó eséllyel a gyereket is kiöntjük a vízzel együtt. Ha egy beteg motivációi között az orvosnak való megfelelni vágyás is szerepel, és emiatt pontosabban betartja a gyógyszeresedési előírásokat, akkor ez jelentős mértékben hozzájárul a gyógyuláshoz is. Miért lenne ez másképpen a placebo-reakció más formái tekintetében? Ha visszagondolunk az összefoglaló első részére, a szuggesztióra való fogékonyság vagy a tradicionalizmus éppen ezt a tulajdonságot próbálja megragadni.

Vannak olyan adataink, amelyek a placebo és a gyógyulás közötti kapcsolatot más oldalról ragadják meg. Empirikusan meglehetősen jól alátámasztottnak tűnik az a megfigyelés, miszerint (legalábbis pszichiátriai betegek esetében) a placebo-ra adott reakció jó prediktora a későbbi gyógyszerreakciónak: akik jól reagálnak a placebo-ra, azoknál a farmakoterápia sikeresebbnek és tartósabb hatásúnak ígérkezik (Lasagna és mtsai, 1954; Bishop és Gallant, 1966; Gliedman és mtsai, 1958; Honigfeld, 1964; Shapiro és mtsai, 1968). A kutatók magyarázata szerint a placebo-reakció nem verbális kommunikációs formának tekinthető: a betegségét szóban tagadó beteg így kifejezheti a terápiával és az orvossal kapcsolatos elfogadását, miközben az énvédő funkciójú elhárítás is tovább működhet (újabbban pl. a neuropszichológiában is egyre inkább felismerik azt, hogy a korábban primitív elhárítási formának tartott tagadás adaptív lehet, pl. Prigatano, 2005). Ezzel párhuzamosan a placebo-ra adott negatív reakció (az állapot rosszabbodása vagy mellékhatások jelentkezése, ld. a noceóval foglalkozó részt) az el nem fogadás és a terápiával szembeni ellenállás jele lehet (Lipkin, 1984), és hasonlóan jól előrejelzi a farmakoterápia során jelentkező rossz eredményeket (pl. Glick, 1967).

## **I.1.5. A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságainak szerepe a placebo-hatásban**

### **I.1.5.1. Bevezető**

A placebo-jelenség tudományos igényű vizsgálata az 1950-es években kezdődött meg. Már a az első cikkektől kezdve (pl. Wolff és mtsai, 1946) számos utalást találunk a különböző gyógyszerformák (tabletta, kapszula, folyadék, stb.), alkalmazási módok (szubkután, orális, stb.), valamint a tabletták és kapszulák színeinek fontosságára (összefoglaló: Köteles és Bárdos, 2009a). Bár ezek a korai leírások nem szisztematikus kutatási eredményekre alapulnak, inkább anekdotikus jellegűek, semmiképpen nem lebecsülendők, hiszen nagyon sok gyakorlati tapasztalatot tükröznek: ezekben az időkben ugyanis a placebo-kezelést még meglehetősen széles körben használták.

A kezelés nem-specifikus hatásaival foglalkozó áttekintő munkák a legkorábbi időktől fogva kitértek ugyan erre a témára (Leslie, 1954; Honigfeld, 1964), szisztematikus vizsgálatok mégis inkább csak az 1970-es és 1980-as években születtek. Mai tudásunk legnagyobb része ezeknek a vizsgálatoknak köszönhető. Az 1980-as évektől az etikai elvárások szigorodása nagyon megnehezítette a kísérletes placebo-kutatást, ezért ettől az időtől fogva inkább leíró jellegű, nem a konkrét hatásokat, hanem az elvárásokat kutató vizsgálatok, később pedig a korábbi eredményeket összefoglaló metaanalízisek születtek. Az utóbbi 10 esztendőben alig-alig lehet a témával foglalkozó cikket találni. Érdemes megjegyezni, hogy a gyógyszergyárak belső kutatási eredményei rendszerint nem kerülnek nyilvánosságra (Davidson, 1960; Berg, 1977). Több szerző szerint ugyanakkor e kutatások nem a hatásosság fokozását, inkább marketingcélokot (megjegyezhetőség, attraktivitás, stb.) szolgálnak (Shapira és mtsai, 1970; de Craen és mtsai, 1996).

A következőkben sorra vesszük mindazokat a tulajdonságokat, amelyek mai tudásunk szerint nem-specifikus módon befolyásolhatják egy-egy gyógyszer hatását és hatásosságát.

### **I.1.5.2. Presztízs: újdonság, ár, márkanév**

Trousseau elhíresült mondása (1833, idézi Shapiro és Shapiro, 1997) szerint sietni kell az új gyógyszerek alkalmazásával és addig használni őket, amíg még hatásosak. Az új, nagy hírveréssel beharangozott szerek ugyanis fokozott várakozásokat indukálnak mind a betegek, mind az orvosok körében. Idővel az újdonság-ézés lecseng, és a gyógyszer egy lesz a sok



hasonló közül (Papakostas és Daras, 2001). A presztízst meghatározó fontos tényező lehet az adott gyógyszer ára is: a betegek sokszor hatásosabbnak tartják a drágább gyógyszereket (Vrhovac, 1977; Brody, 1982; Spiro, 1998). Waber és munkatársai 2008-as kísérletes vizsgálatában a rendes áron (\$2,50) adott placebo-fájdalomcsillapító valóban hatásosabbnak bizonyult a nagyon olcsónál (\$0,10).

Branthwaite és Cooper (1981) arra volt kíváncsi, hogy egy jól ismert márkanév mennyiben képes fokozni a gyógyszerek hatásosságát. A vizsgálatban összesen 835 fejfájással küzdő nő szerepelt, a résztvevőket 4 csoportra osztották (placebo vs. aszpirin x márkás vs. noname csomagolás), a feladat a kapott szer fájdalomcsillapító hatásának értékelése volt. A négy szer hatásossága a következőképpen alakult: márkás aszpirin > nem márkás aszpirin > márkás placebo > nem márkás placebo. Azok a résztvevők, akik egyébként is a vizsgálatban szereplő márkájú (szintén aszpirin-alapú) fájdalomcsillapítót használtak, mindkét márkás csoportban jelentősebb mértékű javulást mutattak a többieknél. A statisztikai adatokból az derült ki, hogy a (placebo feletti) hatásosság kétharmadáért-háromnegyedéért a hatóanyag, míg negyedéért-harmadáért a jól ismert márkanév volt felelős. A teljesség kedvéért érdemes megjegyezni, hogy egy másik (bár más célból végrehajtott), nem betegeken végzett vizsgálatban a szer nevének ismerőssége nem bizonyult a hatásosságot befolyásoló faktornak (Morris és O'Neal, 1974).

### **I.1.5.3. Adagolás**

Számos korai empirikus eredményt ismerünk az adagolás és a hatásosság összefüggéséről. Gruber vizsgálatában (1956) a placebo-altató kétszeres adagja csaknem kétszeresen hatásosabbnak bizonyult. Lasagna és munkatársai sokat idézett (és kritizált) munkájában (1958) idő-hatás és dózis-hatás görbét, valamint számos más farmakodinamikai jelenséget (kumuláció, build-up, carry-over) is leírtak a placebok vonatkozásában. Blackwell és munkatársai később részletesebben is ismertetésre kerülő 1972-es kísérletében pedig két placebo-kapszula szintén jóval hatásosabbnak bizonyult, mint egy. Más esetekben viszont nem sikerült a jelenséget kimutatni. Caffey és munkatársai (1964) skizofréniások esetében nem találtak különbséget a naponta és a hetente háromszor szedett placebo-tabletták hatásosságában, s nem sikerült a dózis-hatás összefüggést kimutatni Foley és munkatársai 1957-es (idézi Honigfeld, 1964) és Samuels és Edison 1961-es (idézi de Craen és mtsai, 1999) vizsgálatában sem. Ezzel együtt is, a korai és a későbbi összefoglaló munkák (Honigfeld, 1964; Evans, 1974; Buckalew és Ross, 1981; Moerman, 2002) szerzői megegyeznek abban, hogy az adagolás fontos tényező lehet a placebok hatásosságában. De Craen és munkatársai 79, egységesen 4 héten át tartó klinikai vizsgálat placebo-csoportjának metaanalízisével (1999) kétszeres adag esetén 6-

8%-kal nagyobb hatásosságot találtak gyomorfekélyes betegeknél (napi 2 tablettát esetén a betegek 36,2%-a, míg 4 tablettát szedése esetén 44,2%-uk mutatott javulást).

#### **I.1.5.4. Gyógyszerforma**

A különböző gyógyszerformák által kiváltott nem-specifikus hatásokkal kapcsolatban viszonylag sok korai (anekdotikus és klinikai megfigyelésből adódó) és későbbi (elvárások felmérése, metaanalízisek) adat áll rendelkezésre. A két legtöbbet vizsgált témakör a percután és a szájon át adott szerek hatásossága közötti viszony, illetve az utóbbin belül is a tabletták és a kapszulák közötti különbség kérdése.

Az injekciókat a legtöbb korai szerző hatásosabbnak tartotta a tablettáknál (Shaw, 1936; Leslie, 1954; Lasagna, 1955; Evans, 1974), s ugyanez derült ki néhány korai szisztematikusan vizsgálatból is. Traut és Pasarelli (1956, 1957), illetve Morison (1967) artritiszes betegeken, Greenfell és munkatársai (1960) magasvérnyomás-betegeken mutatta ki az injekciók erősebb hatását (az utóbbi vizsgálatban pl. 2 hetenként egyetlen injekció jóval hatásosabbnak bizonyult, mint a naponta 3-szor szedett tablettát). Más esetekben (pl. hospitalizált skizofrén betegeken, Goldman és mtsai, 1965) nem sikerült különbséget találni. Összességében mindenesetre erős a gyanú, hogy a legtöbb esetben az injekciók a szájon át szedett szerekénél nagyobb nem-specifikus hatásokat képesek kiváltani (Buckalew és Ross, 1981; Kaptchuk és mtsai, 2000; Moerman, 2002). Ugyanezt igazolta egy modern metaanalízis is (de Craen és mtsai, 2000): 22 klinikai vizsgálat placebo-csoportjának adatai alapján migrénes betegek akut kezelése során a gyógyszerkezést követő két órán belül a placebót szubkután kapott betegek 32,4%-a, míg orális esetben csak 25,7%-uk mutatott javulást. A különbséget a szerzők lényegében az elvárásokra vezetik vissza: a betegek az injekciót sokkal komolyabb és nagyobb hatású gyógyszerzésnek tartják, mint a szájon át szedett tablettát vagy kapszulát.

Kevésbé egyértelmű a helyzet a tabletták és a kapszulák közötti különbségek tekintetében (Haas és mtsai, 1959; Guy, 1967; Moerman, 2002). Nash nem talált különbséget a kognitív funkciókat javító szernek beállított placebo-k esetében (1962). Schindel adatai (1962) szerint placebo-nyugtatók esetében a tablettát a betegek 49%-ánál, míg a kapszula 84%-uknál bizonyult hatásosnak. Szorongásos betegek esetében a kapszulák valamivel hatásosabbnak bizonyultak a tablettáknál (Hussain és Ahad, 1970; Hussain, 1972), emellett a keresztetett felépítésű vizsgálatban a kapszuláról tablettára való váltásnál mindig tapasztaltak némi visszaesést a betegek állapotában, ami fordított irányban nem volt megfigyelhető.

A nem konkrét hatásokat, hanem az elvárásokat (várt hatásosságot) vizsgáló kutatásokban szintén a kapszulák enyhe preferenciája volt megfigyelhető (Buckalew és Coffield, 1982a,b).

Saját hasonló vizsgálatunkban (Köteles és Bárdos, 2007b) a kapszulákat csak egyes hatások (pl. antibiotikumok) esetén tartották hatásosabbnak, általános preferenciáról tehát nem lehet beszélni. Ennek oka részben talán az lehet, hogy a klasszikus, két részből álló kapszula ma már ritkábban használt és kevésbé respektált gyógyszerforma, míg sok modern lágyszselatin kapszula inkább oblong tablettának tűnik.

### 1.1.5.5. Íz

Nincsenek szisztematikus vizsgálatok a különböző ízek által kiváltott hatásokról. A Wolff és munkatársai által képviselt megközelítés (1946) általánosságban a keserű ízt tartja a legjobbnak. Mások is leírták azt a (pszichoanalitikus gyökerű) magyarázatot, mely szerint a betegség önbüntető jellegénél fogva a betegek eleve szenvedni akarnak, amit a kellemetlen íz lehetővé tesz (Honigfeld, 1968). Kellemes, aromatikus ízt ajánlottak viszont akkor, ha kifejezetten a betegnek való kedvezés a cél. Nagyon jónak tartották a furcsa ízű-szagú szereket (pl. a macskagyökeret): érvelésük szerint ezek olyannyira a hatásos orvosság illúzióját keltik, hogy a hatás leírására (vagy szuggesztióra) már nincs is szükség. Lasagna (1955) és Honigfeld (1964, 1968) egyaránt leírták azt, hogy a korabeli orvosi gyakorlat a lehető legkellemetlenebb ízű-szagú placebo használatát preferálta, egyszerűen azért, mert enyhe diszkomfortot okoznak, így impresszívebbek, s egyben hatásosabbak is (ha úgy tetszik, az elmélet akár disszonancia-redukciós alapon is magyarázható).

A keserű ízt tapasztalati alapon a legtöbb szerző (pl. Trouton, 1957) preferálta, bár Leslie (1954) a jelenséget inkább tanulásra vezette vissza: érvélese szerint a(z akkoriban) 30 év fölöttiek gyerekkorukban még gyakran találkoztak keserű ízű gyógyszerekkel, ezért a keserű íz és általában a gyógyszerek (generalizáció) között erős asszociációk épültek ki, s a későbbiekben ezek révén alakulhat ki a placebo-hatás. Jospe leírása szerint (1978) a placebo-hashajtóknak sós izűeknek kell lenniük, nyilván azért, hogy a valódi hashajtókra hasonlítsanak. Evans szerint (1974) pedig általános gyakorlat a gyógyszergyártók részéről, hogy nyugtatók vagy fájdalomcsillapítók esetében különleges ízekkel (és színekkel) teszik egyedivé készítményeiket.

Greiner és munkatársai (1950) arra hívták fel a figyelmet, hogy a kettős-vak vizsgálatokban nemcsak alak, méret és szín, hanem íz alapján is illeszteni kell a placebo-t, különben egyrészt a betegek könnyen kitalálják, hogy melyik csoportba kerültek, másrészt az eltérő íz önmagában is más hatásokat válthat ki. Baker és Thorpe (1957) klinikai vizsgálatukban egy aktívnak tartott anyag és placebo hatását vetették össze az inkontinencia kezelésében, és nagy meglepetésükre a placebo-csoport javulása jóval nagyobb fokúnak bizonyult. A szerzők által adott magyarázat szerint a két tablettá ízében különbözött egymásól: a hatóanyagot is

tartalmazó keserű ízű, míg a placebo édes volt, és részben ez a különbség állhatott a jelenség hátterében.

Végül Buckalew és Ross (1981) az erős ízű placebót az *aktív placebo*hoz (I.1.2.1. szakasz) hasonlította, s erre vezette vissza a fokozott hatásosságot is. Egyébként számos korai szerző valóban éppen ezért javasolta az erős ízű placebok használatát (pl. Trouton, 1957).

#### **I.1.5.6. Alak, méret**

A tabletták alakja és mérete nem teljesen független egymástól: egy bizonyos méret fölött a kerek helyett az utóbbi időben az oblong vagy az ovális formát preferálják a gyártók, mivel ezeket könnyebb lenyelni (Crooks, 1983; Overgaard és mtsai, 2001). A korai szerzőktől származó anekdotikus adatok szerint a nagyon nagy és a nagyon kicsi méretű tabletták egyaránt hatásosabbak a közepeseknél: az előbbieket önmagukban impresszívek, az utóbbiak pedig nagyon hatásos hatóanyagra utalnak (Leslie, 1964; Lasagna, 1955). Klinikai hatásvizsgálatok eredményeinek értékelése során egyértelműen gondot jelenthet az, ha a hatóanyagot tartalmazó tabletták méretben eltér a placebótól (Greiner és mtsai, 1950). Buckalew és Coffield (1982a,1982b) fehér és afroamerikai mintán vizsgálta kapszulákon a méretekkel kapcsolatos elvárásokat. Eredményeik szerint a fehérek 60%-a a legnagyobb, 20%-uk pedig a legkisebb kapszulát preferálta, míg az afroamerikaiak többsége a legkisebb kapszula mellett döntött. Saját, magyar egyetemistákon végzett elvárás-vizsgálataink szerint a résztvevők általánosságban a legnagyobb méretű (oblong) tablettákat preferálták (Köteles és Bárdos, 2007b), illetve bizonyos hatások vonatkozásában adott szín-alak/méret kombinációkat tartottak a leghatásosabbnak (Köteles és mtsai, 2009c; részletesebben ld. később).

#### **I.1.5.7. Szín**

A nem-specifikus hatások szempontjából egyértelműen legtöbbet vizsgált és talán mechanizmusában is legjobban megértett tulajdonság a gyógyszerek színe. Ahogyan más jellemzők esetében már láttuk, a korai szerzők egy része a szín tekintetében is a különlegességet tartotta a legfontosabbnak: Leslie (1954) szerint folyadékoknál a kék és a zöld méregre emlékeztet, így belsőleg használt szerek esetében kerülendő, míg a sárga, a piros és a barna kifejezetten jól használható. Tabletták és kapszulák esetén viszont a pirosat, a kéket és a sárgát ajánlotta, mivel ezek specifikus hatásokat sugallnak. Egyértelműen elutasították ugyanakkor a jellegtelennek tartott fehér színt (kapszula esetében az átlátszót) és az aszpirinszerű kinézetet (Leslie, 1954; Lasagna, 1955; Trouton, 1957; Berg, 1977).

Mások az egyéni preferenciák fontosságát hangsúlyozták: Trouton (1957) leírta egy kollégája betegének az esetét, aki csak a sárga színű placebo-tablettáktól tudott aludni és hasonló esetről számolt be Kissel és Barrucand is (1964). Schindel vizsgálataiban (1962) először megtudakolta a betegek kedvenc színét (ami extrovertáltak esetében leggyakrabban piros, introvertáltaknál pedig kék volt), és azt találta, hogy az ilyen módon egyénre szabott placebo a többenél hatásosabbnak bizonyult menstruációs fájdalom, álmatlanság, diszpepszia és vegetatív disztónia kezelésében.

A gyógyszerzsinékkal kapcsolatos szisztematikus kutatások két nagy csoportra oszthatók: a közvetlenül a hatásosságot vizsgáló és a csak a hatásossággal kapcsolatos elvárásokat vizsgáló munkákra. Az előbbiekből meglehetősen kevés áll rendelkezésre, ezért ezeket kissé részletesebben is ismertetjük.

Frankenhauser és munkatársai (1963, idézi Blackwell és mtsai, 1972) fehér tabletták nyugtató és rózsaszín tabletták élénkítő hatását vizsgálták. Az előbbieket esetében a résztvevők 5-10%-ánál tapasztaltak vérnyomás- és pulzuscsökkenést és 40%-nál álmoságot, míg az utóbbiaknál valamivel gyengébb, de szintén az elvárt irányba mutató hatást.

Nagao és munkatársai (1968) fogorvosi műtétet követően vizsgálták különböző színű (piros és fehér) valódi fájdalomcsillapító hatását. Eredményeik szerint a vörös tabletták a betegek 78%-ánál, míg a fehérek 73%-nál bizonyultak hatásosnak. Hasonló eredményre jutott Huskisson reumatoid artritiszes betegek vizsgálatával (1974): a piros színű placebo minden más placebónál hatásosabbnak bizonyult, fájdalomcsillapító hatása nagyjából egyenértékű volt a gyógyszerekével.

Shapira és munkatársai (1970) 48 szorongásos beteg kezeltek oxazepammal különböző színű (vörös, sárga, zöld) tabletták formájában. A vizsgálat kettős-vak és keresztezett felépítésű volt, mindenki minden szint egy héten keresztül szedett, a betegek állapotának változását önbevallásos skála és orvosi vélemények alapján is nyomon követték. A betegek saját értékelései alapján a különböző színű tabletták hatásossága között nem volt szignifikáns különbség, míg az orvosi vélemények szerint fóbiás panaszok esetén a zöld színű tabletták, depressziós panaszok esetén pedig a sárgák bizonyultak a leghatásosabbnak.

Egy másik vizsgálatban (Cattaneo és mtsai, 1970) 120 műtét előtt álló kórházi beteget kezeltek két egymást követő estén 1-1 kék, ill. narancssárga, nyugtató hatásúknak beállított placebo-kapszulával (a vizsgálat keresztezett felépítésű volt és sem az orvosok, sem a betegek nem tudtak arról, hogy placebo-ról van szó). Az eredmények szerint a férfiak a második kezelésre és a narancssárga kapszulára, míg a nők az első kezelésre és a kék kapszulákra reagáltak jobban, mind az elalvás gyorsaságát, mind a teljes alvásidőt tekintve. E vizsgálatnak érdekes utóélete is

van: az eredeti cikkben a szerzők nem próbálták magyarázni a színpreferenciákban mutatkozó nemi különbséget, ám jó 30 évvel később Moerman (2002a) ismertetett egy erre vonatkozó elméletet, mely szerint az olasz kultúrában a kék szín a férfiak számára a nemzeti labdarúgó válogatott szimbóluma (ezért élénkítő hatású), míg a nőknek Szűz Máriát jelenti (és így inkább a nyugtató hatáshoz kapcsolódik).

S végül érdemes megismernedni egy módszertanilag kevésbé kiforrott, ám nagyon érdekes eredményekkel zárult vizsgálattal is (Blackwell és mtsai, 1972). A vizsgálat lényegében egy orvostanhallgatók (54 fő) számára szervezett órai demonstráció volt. A résztvevők úgy tudták, hogy nyugtató vagy serkentő hatású szert kapnak (de nem tudták pontosan, hogy melyiket), ám valójában egy vagy két darab, rózsaszín vagy kék színű placebo-kapszulát vettek be. A kísérletben a következő paramétereket mérték: pulzus, vérnyomás, pupillaméret, pszichológiai hatások (önbeszámoló). Összességében hatszor több nyugtató, mint serkentő hatásról számoltak be, a pulzus a résztvevők 66%-ánál csökkent és 15%-ánál nőtt, a szisztolés vérnyomásérték esetében 71%-nál mérték csökkenést és 18%-nál növekedést. A kék kapszulákra inkább a nyugtató, míg a rózsaszínűekre inkább a serkentő hatások voltak jellemzők és két kapszula hatásosabbnak bizonyult egynél.

Összességében a gyógyszerszínek pszichofiziológiai hatásaival kapcsolatos kutatásokról az mondható el, hogy (1) hatások egyértelműen vannak, ám (2) a kisszámú és nagyon különböző vizsgálatból nem bontakozik ki egyértelmű trend a szín-hatásirány kapcsolat tekintetében (de Craen és mtsai, 1996).

A gyógyszerszínek által generált elvárásokkal kapcsolatban jóval több vizsgálati eredmény áll rendelkezésre. Jacobs és Nordan vizsgálatában (1979) a résztvevőknek (100 fő) 6 különböző színű (vörös, sárga, zöld, kék, fekete, fehér) kapszulát kellett besorolniuk háromféle hatás (depresszáns-trankvilláns, stimuláns-antidepresszáns, hallucinogén) valamelyikébe. Az összesített eredmények szerint a sárga és a piros színhez stimuláns-antidepresszáns, míg a kékhez depresszáns-trankvilláns elvárások kapcsolódtak. Érdekeség, hogy (a korábbi anekdotikus adatokkal megegyezően) a résztvevők egyáltalán nem preferálták a fehér színt. A szerzők elmélete szerint egyébként a színpreferenciák elsősorban megelőző gyógyszerzedési tapasztalatokra vezethetők vissza.

Buckalew és Coffield fehér (1982a) és afroamerikai (1982b) mintán vizsgálta többek között 12 különböző színű (fehér, fekete, barna, sötétkék, világoskék, szürke, sötétzöld, világoszöld, sárga, sötétpiros, narancs és levendula) kapszula által keltett hatás-asszociációkat (lehetséges hatások: stimuláns-antidepresszáns, fájdalomcsillapító-altató, pszichedelikus-hallucinogén, depresszáns-nyugtató, ismeretlen). Az eredményeket (szignifikáns szín-hatás

kapcsolatokat) az *I.4. Táblázat* foglalja össze. A preferenciák között nemcsak etnikai, hanem nemi különbségek is voltak, ami ismét tanult (kultúra vagy egyéni tapasztalatok) eredetre utal. A szerzők kiemelték azt, hogy - a korábbi vizsgálatokkal ellentétben - a fehérek körében jól szerepelt a fehér szín, amit a fájdalomcsillapítók egyre erősebb reklámozásának tudtak be.

Kaukázusi amerikaiak		Afroamerikaiak	
Szín	Várt hatás	Szín	Várt hatás
<i>fehér</i>	fájdalomcsillapító- altató	<i>fehér</i>	stimuláns- antidepresszáns
<i>narancs</i>	stimuláns- antidepresszáns	<i>narancs</i>	stimuláns- antidepresszáns
<i>sárga</i>	stimuláns- antidepresszáns	<i>sárga</i>	pszichedelikus- hallucinogén
<i>levendula</i>	pszichedelikus	<i>világoszöld</i>	depresszáns-nyugtató
		<i>fekete</i>	fájdalomcsillapító- altató

*I.4. Táblázat. Egyes kapszulaszínek és hatások közötti kapcsolatok fehér és afroamerikai mintán (Buckalew és Coffield, 1982a,1982b alapján)*

Egy olasz vizsgálat (Sebellico, 1989) 160 résztvevőjétől (25-35 évesek, 77 férfi) azt kérdezték, hogy a megadott 15 szín közül melyik fokozná a leginkább egyes gyógyszerek (szorongásoldó, antidepresszáns, serkentő-erősítő, altató) hatásosságát. Az eredményeket az *I.5. Táblázat* foglalja össze.

Sallis és Buckalew nem a színek által kiváltott hatás-elvárásokat, hanem a hatásossággal kapcsolatos elvárásokat vizsgálta (1984): vizsgálati személyeiknek élénk színű (fehér, fekete, kék, vörös, zöld, narancs, sárga) kapszulákat kellett sorba rendezni várt hatásosság alapján. Az eredmények alapján a férfiak a vörös és a fekete kapszulát tartották a leghatásosabbnak és a fehéret a legkevésbé hatásosnak, míg a nők értékelésében nem voltak statisztikailag szignifikáns különbségek. E vizsgálat eredményei meglehetősen nehezen értelmezhetők, hiszen a résztvevők nem tudtak semmit a kapszulák hatásáról, ami (mint később látni fogjuk) nagyban befolyásolhatja a színpreferenciákat.

Szorongásoldó		Antidepresszáns		Stimuláns		Altató	
égszínkék	21,8	piros	16,8	piros	33,1	fehér	17,5
zöld	21,2	égszínkék	13,1	narancssárga	26,2	égszínkék	10,6
fehér	16,8	fehér	12,5	sárga	8,1	fekete	10,6
rózsaszín	10,0	narancssárga	11,8	barna	6,8	kék	8,7
narancssárga	6,8	rózsaszín	11,8	rózsaszín	4,3	zöld	8,7

*1.5. Táblázat. Egyes gyógyszerek hatásosságát leginkább fokozó színek (a résztvevők által leggyakrabban választott színek %-os arányai; Sebellico, 1989 alapján)*

Hasonló a gond Coffield és Buckalew vizsgálatával (1988) is: különböző színű kapszulák preferenciáját vizsgálták Q-rendezésszerű módszerrel, és általában a kék, a sárga és a piros színek preferenciáját, míg a szürke, a fekete és a barna elutasítását tapasztalták, mind a telített, mind a pasztellszínek vonatkozásában. Mivel itt sem rendeltek konkrét hatást a kapszulákhoz, az eredmények szintén nehezen értelmezhetők.

Ismét más megközelítést jelent Buckalew és Ross vizsgálata (1991): egy 102 fős, reprezentatív csoport tagjainak 29 különböző színű kapszulát kellett szervrendszerekhez (összesen 12) sorolni (ld. 1.6. Táblázat).

Szín	Szervrendszer/panasz
<i>fehér</i>	általános panaszok
<i>sárgásbarna, bézs, sötét narancs</i>	bőr
<i>piros, élénkvörös</i>	keringési rendszer
<i>élénkvörös</i>	vér

*1.6. Táblázat. Kapszulaszínek és szervrendszerek közötti várt kapcsolatok (Buckalew és Ross, 1991 alapján)*

De Craen és munkatársai áttekintésükben (1996) a korábbi vizsgálatok eredményeit a következőképpen összegzik: a sárga, a narancs és a piros színű gyógyszerek stimuláns, míg a kékek, a zöldek és a fehérek trankvilláns elvárásokat keltenek.

Saját, egyetemista mintán végzett elvárás-vizsgálatunk (Köteles és Bárdos, 2007b) eredményei sok tekintetben alátámasztották a szakirodalmi adatokat: a résztvevők a fehér színt a fájdalomcsillapító és a nyugtató-altató, a pirosat a gyulladáscsökkentő és vérnyomáscsökkentő hatással kapcsolták össze, a sárgát élénkítő-serkentőnek, a zöldet emésztést serkentőnek, míg a



kéket depresszióellenesnek tartották. Emellett az egyes színekhez kapcsolódó mellékhatás-elvárásokat is sikerült kimutatni (részletesebben ld. *I.2.5.4. szakasz*). A hatásokat és mellékhatásokat az érintett szervrendszerek szerint összegezve a pirosat a keringési rendszerrel és az általános panaszokkal (fájdalom, gyulladás, stb.), míg a fehéret szintén az általános panaszokkal kötötték össze. S végül a fő hatásirány szerint összegezve a fehéret nyugtató, a pirosat és a sárgát serkentő, stimuláns hatásúnak érezték a résztvevők.

Egy másik vizsgálat résztvevőinek (Köteles és mtsai, 2009c) adott hatású (fájdalom- és lázcsillapító, nyugtató-altató, illetve görcsoldó), de különböző kinézetű (színű, méretű/alakú) tabletták hatásosságát kellett megbecsülni. A résztvevők a különböző hatások esetében más és más külalakú tablettákat értékelték a leghatásosabbnak, és az értékelésben nemcsak a szín, hanem a méret is fontos volt (pl. görcsoldóként a kisméretű kerek sárga tabletták szignifikánsan magasabb átlagpontoszámot kaptak a nagyméretű kerek sárgáknál). A várt hatásosság tehát a hatás-szín-méret tulajdonság-kombináció függvénye és e három tulajdonságot nem igazán lehet elválasztani egymástól. Mindezt egyébként már korábban is felvetették, de csak elméleti lehetőségként (Buckalew és Coffield, 1982).

#### **I.1.5.8. Egyéb tényezők**

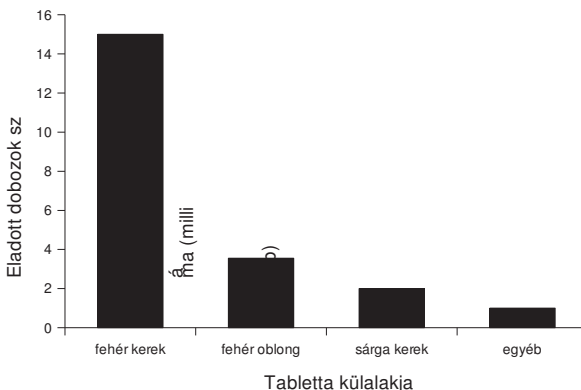
Nagyon sok olyan tényező van még, amely nem-specifikus módon hozzájárulhat egy gyógyszer hatásosságához, és a teljes gyógyszerhatás ismertett modelljén belül leginkább magához a gyógyszerhez köthető. Ilyen lehet többek között az adott szer csomagolása, vagy a mellékelt betegtájékoztató és a reklámok által közölt különféle információk.

A betegtájékoztatók vonatkozásában leginkább a mellékhatások felsorolásából fakadó negatív elvárásokat szokták megemlíteni, ám erőteljes különbségek vannak a hatásokat ismertető bekezdések és az ezek által generált pozitív expektanciák tekintetében is (Komsa és mtsai, 2009).

#### **I.1.5.9. Lehetséges hatásmechanizmusok**

Mi állhat a felsorolt preferenciák háttérében? Elméletünk szerint ameddig nincs valakinek saját tapasztalata egy adott kinézetű gyógyszerrel vagy gyógyszerformával kapcsolatban, addig a kulturálisan közvetített ismeretek vagy éppen a részben genetikailag is meghatározott reakciók az irányadók, a saját élmények megszerzése ugyanakkor ezeket képes gyökeresen átformálni. Mindez nagyon jól illusztrálható a gyógyszereszínek példáján keresztül. E területen ki lehet

indulni a színek jól ismert pszichofiziológiai hatásaiból (összefoglalás: Kaya és Epps, 2004): számos vizsgálat igazolta pl. a meleg színek (elsősorban a piros) arousalfokozó-szorongáskeltő hatását (pl. Jacobs és Hustmyer, 1974; Jacobs és Suess, 1975; Kwallek és mtsai, 1988; Mahnke és Mahnke, 1993). Az egyes színekhez kapcsolódó általános asszociációk jelentős részben kultúrafüggetlenek (Adams és Osgood, 1973), bár tanult komponenseket is tartalmaznak (Kaya és Epps, 2004; Hupka és mtsai, 1997). Ennek alapján, ha egy vizsgálatban a résztvevőket olyan gyógyszerekről kérdezzük, amelyekről nincsenek saját tapasztalataik, akkor erre az általános tudásra támaszkodva felelnek (pl. a piros és a sárga tablettáknak élénkítő és szorongáskeltő hatást tulajdonítanak). Amikor viszont már megtapasztalták egy adott színű tabletták konkrét hatását (a hazánkban legszélesebb körben használt görcsoldók pl. sárga vagy piros színűek, és a legtöbb nő használta már valamelyiküket), akkor a saját tapasztalatnak megfelelően változnak az elvárások is.

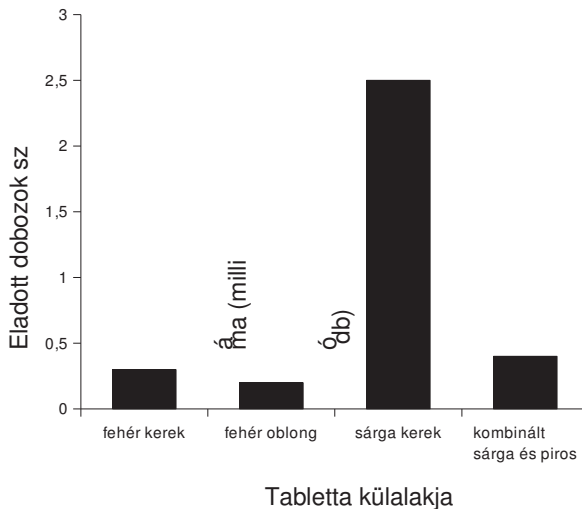


*1.3. Ábra. A recept nélkül kapható, tabletták formájú fájdalomcsillapítók külalak szerinti megoszlása (millió doboz, 2006-os forgalmazói adatok alapján, forrás: OGYI)*

Szépen végigkövethető mindez a fehér szín „karrierjét” vizsgálva: a kezdetben lesajnált és jelentéktelennek tartott szín az intenzív reklámkampányok és a széleskörű használat következtében a fájdalomcsillapítók szimbólumává nőtte ki magát. Korábban már röviden ismertetett saját vizsgálatunkban (Köteles és mtsai, 2009c) a leghatásosabbnak tartott szín-méretalak kombinációk valóban létező gyógyszereknek feleltek meg: görcsoldóként preferálták a kis kerek sárga tablettákat, fájdalomcsillapítóként a nagyobb kerek vagy az oblong fehér tablettákat. Mindkettő jó összhangban van a valóban kapható tabletták külalakjával (1.3. és 1.4. Ábra). Huskisson keresztezett felépítésű vizsgálatában (1974) a valódi gyógyszer után kapott placebo

hatásosabbak voltak a vizsgálat első fázisában adott placeboátnál, amit a szerző egyértelműen a tanulás hatásával magyaráz.

Egy másik vizsgálat kifejezetten a tanulás szerepének kimutatására irányult (Köteles és mtsai, 2009a). A résztvevőknek először a bizonyos hatásokhoz kellett adott kinézetű tablettákat hozzárendelniük. Ezután fel kellett idézniük saját korábbi gyógyszereszedési tapasztalataikat (milyen panaszra milyen kinézetű gyógyszert szedtek). A vizsgálat első részében 10 esetben kaptunk szignifikáns külalak-preferenciákat (külalak-hatás kapcsolatokat), és az esetek felében mindez összhangban volt a résztvevők korábbi tapasztalataival, ami a legegyszerűbben szintén tanulással magyarázható.



1.4. Ábra. A recept nélkül kapható, tablettá formájú görsoldók külalak szerinti megoszlása (millió doboz, 2006-os forgalmazói adatok alapján, forrás: OGYI).

Miközben a klasszikus kondicionálás megközelítésnek eleve szerves része az élettani reakció, az elvárás-elmélet esetében megoldatlan kérdés az, hogy hogyan fordulnak át az elvárások fiziológiai változásokba. Mint korábban láttuk, a placebo-hatás vonatkozásában Kirsch a válasz-expektancia (nem akaratlagos élettani változások bekövetkezésének elvárása) fogalmát használja, ám a mechanizmust nem definiálja pontosabban (Kirsch, 1985, 1997).

Számos esetben felvethető mechanizmus az észlelt kontroll növekedésével (hatásosabbnak tűnő gyógyszerforma, gyakoribb adagolás, stb.) elért szorongás-csökkenés is

(Turner és mtsai, 1984; de Craen és mtsai, 1999), főképpen egyes pszichológiai jellegű panaszok (pl. alvászavarok, szorongás) és a fájdalom vonatkozásában.

#### **I.1.5.10. Gyógyszerek hatásosságának fokozása**

Láttuk azt, hogy mind a kondicionáláson, mind az elvárásokon alapuló placebo-elmélet szerint a gyógyszerek perceptuális jellemzői egyfajta feltételes ingerként működhetnek: néhány kedvező tapasztalatot követően bizonyos mértékig önmagukban is kiválthatják a gyógyszer hatását, illetve hozzájárulhatnak annak hatásosságához (placebo-hatóanyag interakció; Rickels, 1968; Mitchell és mtsai, 1974; Kleijnen és mtsai, 1994; de Craen és mtsai, 1996). Csak az utóbbi 10 évben kezdik felismerni azt, hogy a különböző placebo-k hatásosságukban nem egyenértékűek (Kaptchuk, 1998), és akár a klinikai hatásvizsgálatok eredményeit is befolyásolhatja az, hogy a placebo-csoport tagjai „gyengébb” vagy „erősebb” placebót kaptak-e. Ez utóbbit, vagyis a fokozott reakciót kiváltó tulajdonságokkal bíró placebót szokás *mega-placebónak* is hívni (Kaptchuk és mtsai, 2000).

Mivel a placebo terápiás használatát manapság nem tartják etikusnak, napjainkban inkább a hatóanyag specifikus hatásához való hozzájárulás kerülhet szóba. Egy ilyen módszer lehetne az elvárásokhoz jobban illeszkedő színű-formájú tabletták használata. Mivel az elvárásokat a saját tapasztalatok nagyban befolyásolják, valójában oda-vissza működő mechanizmusról van szó, ami egyes területeken spontán módon megvalósulni látszik: pl. a hazánkban recept nélkül kapható fájdalomcsillapítók döntő többsége fehér színű és közepes méretű kerek vagy oblong alakú (*I.4. Ábra*), s saját vizsgálatunk résztvevői éppen ezt a két tablettát tartották a leghatásosabbnak (Köteles és mtsai, 2009c). Voltaképpen tehát azt is lehet mondani, hogy ha egyes, gyakran használt gyógyszer-csoportok esetében egységesítve lenne a tabletták színe, akkor azzal nemcsak az összetévesztések és mérgezések esélye volna csökkenthető (ld. később), hanem talán a szerek hatásossága is fokozható lenne.

#### **I.1.5.11. Compliance, adherence**

Korábban (*I.1.4.17. szakasz*) láttuk azt hogy a terápiás előírások betartása (*compliance*) vagy a terápiához való ragaszkodás (*adherence*) nem választható el egyértelműen a placebo-hatástól. A gyógyszer beszedése vagy be nem szedése végső soron mindig a beteg döntése. Buckalew elmélete szerint (1982) e döntést befolyásoló faktor lehet az adott gyógyszer külalakja, pontosabban a szóban forgó hatás alapján várt és a valós kinézet közötti disszonancia: ha túl nagy a kettő között a különbség, akkor csökken a gyógyszer beszedésének valószínűsége is

(Coutts, 1978; Buckalew és Sallis, 1986; Coffield és Buckalew, 1988; Buckalew és Ross, 1991; Lüscher, 1992; Overgaard és mtsai, 2001). Mindezt egyébként Dichter már 1956-ban felvetette (idézi Davidson, 1960), nemcsak a külalak, hanem a gyógyszerforma vonatkozásában is, ám az elmélet a mai napig nem nyert empirikus megerősítést.

A gyógyszerek tulajdonságainak szerepét vizsgáló tanulmányok fontos tanulsága az, hogy egy adott készítmény várt hatásosságát nagyban javíthatja vagy ronthatja annak kinézete, csomagolása, egyéb jellemzői, mégpedig sok tekintetben (bár nyilván nem teljesen) annak valódi élettani hatásaitól függetlenül. Közvetlenül is különösen erősek lehetnek a pozitív irányú nem-specifikus hatások pl. a fájdalomcsillapítók vagy az altatók és nyugtatók esetében, ám ha a hatásosság meghatározói közé értjük a javasolt adagolás betartását is, akkor minden szer esetében számolnunk kell e tényezőkkel. Jelenlegi tudásunk ebben a témakörben meglehetősen foghíjasnak mondható, ám annyi már jól látszik, hogy e faktorok mindenképpen az eddiginél nagyobb figyelmet érdemelnének. A nem-specifikus módon ható tényezők figyelembe vételét és célszerű felhasználását neveztük el korábban *intelligens gyógyszertervezésnek* (Köteles és Bárdos, 2009a).

## I.2. A nocebo-hatás

### I.2.1. A nocebo-hatás – definíciók és elméletek

#### I.2.1.1. Definíciók

A „Ne árts!” (*nil nocere*) elve Hippokratész óta az orvostudomány egyik legfontosabb, ám maradéktalanul nem megvalósítható alapelve. Úgy tűnik, hogy a gyógyítás nemcsak emberi hibák és tévedések, vagy a tudásanyag korlátozott volta miatt okozhat károkat, hanem olyan utakon-módokon is, amelyek bizonyos szempontból a gyógyítási folyamat (és az emberi természet) lényegéből fakadnak, ezért elvileg sem tűnnek kiküszöbölhetőnek. Az orvos okozta károkat *iatrogén ártalom* néven foglalják össze, és e kategóriába sorolják többek között a gyógyszerelés nem kívánt mellékhatásainak következményeit is.

A gyógyszerek káros hatásainak egy része ugyanakkor nem vezethető le a hatóanyagok farmakológiai tulajdonságaiból (összefoglaló: Köteles és Bárdos, 2009b). A placebo-kontroll elterjedésének hajnalán meglehetősen meglepetést okozott az a megfigyelés, hogy a placebo-csoportok tagjai is sokféle mellékhatásról számoltak be (pl. Greiner, 1950; Wolf és Pinsky, 1954; Green, 1962, 1964). A jelenség végül nevet is kapott: a latin *nocere*, azaz ártani igéből képeztek a placebóra rímelő kifejezést, a nocebót (Kennedy, 1961). Kennedy eredeti definíciója szerint a nocebo-hatás nem más, mint a placebo-körülmények között tapasztalt mellékhatások összessége. Ennek alapján napjainkig szokás megkülönböztetni egy-egy gyógyszer *specifikus* (farmakológiai alapon megérthető) és *nem-specifikus* (a farmakológiai hatásokból le nem vezethető, a különféle szerek esetén is meglehetősen hasonló) mellékhatásait (Barsky és mtsai, 2002a).

A téma első empirikus összefoglalója Pogge névéhez fűződik (1963): 67 kettősvakvizsgálat placebo-csoportjának összegzett eredményei szerint a placebót kapó betegek 23%-a jelentett mellékhatást, és nagyságrendileg a modern adatok is ehhez hasonlóak (pl. 19%; Rosenzweig és mtsai, 1993). Kiderült az is, hogy a hatás „dózisfüggő”, vagyis a több placebót kapók több mellékhatásról számolnak be (Honigfeld, 1964; Rosenzweig és mtsai, 1993), és ezek egy része hasonló lehet a vizsgált szer farmakológiai alapú mellékhatásaihoz (Green, 1964).

Mivel a gyógyszervizsgálatok során felfedezett jelenség nemcsak elméleti, hanem gyakorlati fontossággal is bír, sorra-rendre jelentek meg a vizsgálatok, melyeket részben egészséges személyeken (pl. Glaser, 1953; Glaser és Whitrow, 1953; Beecher, 1955; Abramson és mtsai, 1955a, 1955b; Gowdey és Hamilton, 1967; Reidenberg és Lowenthal, 1968), részben

betegeken (Wolf és Pinsky, 1954; Beecher, 1955) végeztek. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozott a fejfájás, az álomosság, a fáradtság és a koncentrációs problémák (I.7. Táblázat). Feltűnő, hogy a tipikus tünetek nagyjából hasonlóak és rendszerint kevésbé veszélyesek, bár jóval súlyosabb egyedi esetek is ismertek (pl. Wolf és Pinsky, 1954; Olshansky, 2007).

A nocebo fogalma ezután a 90-es években került újra reflektorfénybe, mégpedig a korábbihoz képest erősen eltérő értelmezésben. A kulturális antropológia számos olyan esetet ismer, amikor a megrontásba vagy ártó szellemekbe vetett hit enyhébb-súlyosabb betegséget, szélsőséges (és vitatott) esetben még halált is okozott (pl. vudu-halál). Emiatt Hahn (1997) azt javasolta, hogy nocebo-hatás alatt csakis és kizárólag az eleve károsnak tartott és valóban károsnak bizonyult hatásokat kell érteni: eszerint míg a placebo esetében a pozitív elvárások pozitív hatást váltanak ki, addig a nocebo-hatás a negatív elvárások megvalósulását jelentené (Hahn, 1997; Benson, 1997; Brody, 2000).

	Glaser, 1953	Beecher, 1955	Reidenberg és Lowenthal, 1968	Rosenzweig és mtsai, 1993	Preston és mtsai, 2000
fejfájás	20%	25%	14%	3,6-8,5%	15,5%
álomosság	28%	9,7%	23%	3,7-12,5%	6,6%
fáradtság	24%	50%	39%	4%	7,5%
koncentrációs problémák	10%	15%	26%	0,8-1,5%	-
gyengeség	-	17,5%	-	2,5-12,5%	2,1%
hányinger, hányás	20%	9,8%	-	0,4-1,9%	2,7%
szájszárazság	18%	9,1%	-	1,5%	6,4%
szédülés	-	-	5%	0,4-3,1%	5,3%
ingerlékenység	-	-	19%	2,3%	-
alvászavarok	-	-	-	0,4%	3,7%

*I.7. Táblázat. A legfontosabb placebo-mellékhatások gyakorisága néhány korai vizsgálat eredményei szerint*

Sajnos, a gyakorlatban rendszerint nem lehet egyértelműen eldönteni azt, hogy a beteg milyen hatás(oka)t vár el egy gyógyszertől. Ennek - kissé paradox módon - részben etikai okai vannak: az 1970-es évek óta kötelezővé vált egyrészt a klinikai vizsgálatokban résztvevők tájékoztatása a vizsgált szerek potenciális mellékhatásairól, másrészt a gyógyszerekhez mellékelte beteg tájékoztatókon is fel kell tüntetni a vizsgálatok során tapasztalt mellékhatásokat. A modern világban tehát, ahol szinte mindenki tud (és elvileg mindenkinek tudnia kell) a gyógyszerek

mellékhatásairól, korántsem egyértelmű az, hogy a beteg milyen elvárással veszi be a gyógyszert - az orvos gyógyító szándékától függetlenül (Barsky és mtsai, 2002a, 2004). Emiatt újabban (pl. Barsky és mtsai, 2002a) azt javasolják, hogy a nocebo-hatás tekintetében érdemes volna visszatérni az eredeti definícióhoz, és ide sorolni minden olyan panaszt, ami nem vezethető le az adott szer farmakológiai hatásaiból. Bootzin és Bailey (2005) a nocebo-fogalom hármas értelmezését (indifferens anyag „okozta” káros hatás; eleve negatívnak szánt hatás; a placebok klinikai vizsgálatok során okozott mellékhatásai) áttekintve szintén arra következtetésre jut, hogy gyakorlati szempontból érdemes tágabb értelemben használni a kifejezést. Ezt az érvelést elfogadva jelen dolgozatban a nocebo-hatást mi is ebben az átfogóbb értelemben használjuk.

Hahn frappáns megfogalmazása (1997) szerint a nocebo nem más, mint a *kultúra mellékhatása*. Jobban meggondolva ez kétszeresen is igaz: egyrészt jelentheti a kulturális kontextusból fakadó káros elvárások hatását (Hahn eredetileg erre utalt), mélyebb szinten viszont a hatás és mellékhatás önkényes (és szintén kultúrafüggő) szembeállítását is. Az előbbi végső soron az utóbbiból fakad, úgyhogy akár azt is mondhatnánk: a modern világban kialakult és egyre terjed a *mellékhatások kultúrája*.

### **1.2.1.2. Tünetbeszámolók**

Más vonalon végzett kutatások kapcsán, az 1970-es években derült fény arra, hogy számos gyakori és mindennapos betegségtünet (fejfájás, szédülés, gyengeségérzés, stb.) nem feltétlenül patológiás, sőt, átmeneti jelleggel a legtöbb egészséges ember is megtapasztalja bármelyiküket, a gyógyszereszedési helyzeten kívül is (összefoglaló: Pennebaker, 1982; Rózsa és Kő, 2007). Nem mindegy az sem, hogy hogyan kérdezzük rá e panaszokra: ha egy vizsgálat résztvevőinek spontán kell beszámolniuk, akkor rendszerint jóval kisebb százalékuk említ meg akár egyetlen tünetet is, mint ha előregyártott tünetlistából kell választaniuk (7-23% vs. 27-71%; Avery és mtsai, 1967; Rosenzweig és mtsai, 1993; Barsky és mtsai, 2002a, 2002b).

A tünetbeszámoló-típusú vizsgálatok érdekes hozadéka az a felismerés, hogy a résztvevők által jelentett tünetek rendszerint csekély együttjárást mutatnak a mért élettani változókkal, másképpen megfogalmazva: rendszerint nem tekinthetők konkrét élettani háttértörténekek reflexiójának (Pennebaker, 1982). Ez természetesen nem feltétlenül jelenti azt, hogy nincs semmilyen élettani háttérük, ám ezt sokkal inkább a zsigerek felől érkező diffúz ingerként, semmint egy adott szerv vagy funkció konkrét működését tükröző, egyértelmű információként lehet elképzelni. Emellett témánk szempontjából különösen izgalmasnak tűnik az, hogy a tünetbeszámolók és a placebo-mellékhatások során leggyakrabban jelentett (ún. nem-specifikus) tünetek feltűnően hasonlóak egymáshoz.



### I.2.1.3. Mechanizmusok

Természetesen már az 50-es években megindult, és azóta is töretlenül folyik a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások kialakulásának pszichofiziológiai mechanizmusaival kapcsolatos elméletgyártás. Annyi biztosra vehető, hogy többféle mechanizmusról van szó, amelyek rendszerint kölcsönhatásban is állnak egymással, így az újabb elméletek inkább integratív jellegűek. A következőkben a teljesség igényével próbáljuk meg felvázolni az évtizedek során felmerült lehetőségeket (ha úgy tetszik: elemi mechanizmusokat). Az „elvárások” fogalma itt túlságosan is tágának bizonyult, ezért több részre bontottuk.

### I.2.1.4. Klasszikus kondicionálás

A klasszikus kondicionálás jelenségével szokás értelmezni azokat a tüneteket, amelyek kezdetben specifikus mellékhatásként lépnek fel, később azonban már a gyógyszer vagy akár a kezelő személyzet látványára, anticipátorosan is jelentkeznek. Ilyen például a kemoterápia tipikus mellékhatásának tartott hányinger és hányás (Andrykowski és Redd, 1987; Andrykowski és mtsai, 1988; Benedetti, 2009). Siegel modellje szerint (Siegel és Kreutzer, 1997; Siegel, 1999) a többszörös kémiai szenzitivitás (*multiple chemical sensitivity - MCS*) szintén magyarázható a toxikus ingerrel való első találkozás hatására kialakuló szenzitizációként és averzív kondicionálásként, ami elsősorban kémiai (szaglási és ízlelési) ingereken alapul.

MacKenzie sokat idézett vizsgálatában (1896) virággpor-allergiás személyek esetében mesterséges virágokkal is képes volt kiváltani allergiás reakciót. A pszichoneuroimmunológia sokszor leírt eredményeinek egy része (pl. kondicionált immunszuppresszív hatás; Ader és Cohen, 1975) szintén felfogható tanulás-alapú placebo-reakcióként.

A fentebb leírt, ún. klasszikus ingerhelyettesítési modell mellett létezik a pavlovi kondicionálásnak egy jóval bonyolultabb esete is: ezt *reverz* vagy *kompensatórikus kondicionálásnak* nevezik (pl. Kirsch, 1985, 1987; Flaten és mtsai, 1997). A farmakológiai hatások kondicionálása során ugyanis sok esetben a kondicionált válasz a feltétlen válasszal (vagyis a gyógyszer hatásával) ellentétes irányú, mintegy kompenzálja azt. E mechanizmus magyarázatára vezették be a klasszikus kondicionálás revideált ingerhelyettesítési modelljét (Eikelboom és Stewart, 1982). E modell szerint a gyógyszerhatások (amelyek nem külső, hanem belső ingereket jelentenek) esetében akkor várható agonista válasz, ha a feltétlen inger a reflexív bemeneti oldalára hat, így a reflex központilag mediált. Amennyiben viszont a kimeneti oldalra hat (pl. egy olyan anyagot juttatunk be a szervezetbe, amit az maga is termel), akkor a megnövekedett mennyiségű végtermékre a saját anyag termelésének csökkentése lesz a válasz

(antagonista vagy kompenzatórikus) irány. Egyes esetekben részben ez utóbbi mechanizmussal (is) magyarázható a tolerancia kialakulása (Siegel és mtsai, 2000), témánknál maradván pedig egyfajta nocebo-hatás is, hiszen a gyógyszer hatásossága fokozatosan csökkenhet, ami az eredeti tünetek újbóli erősödésével jár. A meggyőző elméleti háttér ellenére sok esetben manapság sem sikerül előre megjósolni azt, hogy egy adott szer hatása milyen irányú kondicionált választ fog kiváltani. Könnyen konfliktusba kerülhet egymással az elvárásos (agonista) és a kondicionált (kompenzatórikus) hatás is.

#### **I.2.1.5. Társas tanulás**

A társas tanuláselmélet két fontos tekintetben lép túl a klasszikus megközelítésen. Egyrészt nemcsak fiziológiai, hanem társas természetű megerősítést, illetve büntetést is elfogad, másrészt a tanulást mások megfigyelésével, azaz behelyettesítő (vikariálós) módon is képes értelmezni. Lipowsky (1988) a szomatizációs problémák kialakulásának egyik fontos tényezőjeként említi a gyermekkori élményeket: a gyerekek mintegy a problémakezelés egy lehetséges módjaként tanulhatják meg a szülőktől a szomatizáló stílust vagy általában a testi folyamatokra fordított fokozott figyelmet (modellálás). A betegséggel járó fokozott odafigyelés is társas megerősítő tényezőként értelmezhető (Bárdos, 2003). Fontos szerepe van a társas tanulásnak pl. a menstruációhoz kapcsolódó panaszok és általában a pszichoszomatikus betegségekkel kezdés vonatkozásában (Whitehead és mtsai, 1979, 1986). Mindez a nocebo kontextusában is érvényes lehet, vagyis a nem-specifikus gyógyszermellékhatásokra való érzékenység hasonlóképpen tanulható a sokat panaszkodó szülőktől vagy rokonoktól.

#### **I.2.1.6. Stressz, szorongás, depresszió**

Régóta ismert, hogy a nem-specifikus tünetek jelentős átfedésben állnak a stressz és a szorongás testi vetületeivel, így korán megfogalmazódott az az elmélet, hogy tulajdonképpen a szorongás (és/vagy a depresszió) sajátos interpretációjáról, a jelentkező testi panaszok felerősítéséről van szó (Barsky, 1979). Árnyalja a képet az a tény, hogy krónikus panaszokhoz eleve gyakran társul szorongás és/vagy depresszió (Whitehorn, 1958), így az ok és okozat már nem választható el egyértelműen egymástól. Mindenesetre számos vizsgálati eredmény erősíti meg a nocebo-hatás és a szorongás közötti kapcsolatot. Szorongásos panaszokkal küzdő betegeknél a szokásosnál gyakoribbak a nem-specifikus mellékhatások vagy a spontán észlelt tünetek, amelyek sokszor nem mások, mint a szorongás testi jelei (Ferguson, 1993; Penebaker, 1994). Uhlenhuth és munkatársai (1998) olyan szorongásos betegeket vizsgáltak, akik egy új

gyógyszerformára tértek át (miközben a hatóanyag és a dózis változatlan maradt). A mellékhatások gyakorisága 24%-ról 60%-ra ugrott fel, és a legtöbb tünet a szorongással volt összekapcsolható. Saját kísérletes vizsgálatainkban (Szemerszky és mtsai, 2009b; Kőteles és mtsai, 2009d) ugyanakkor az állapotszorongás mértékének változása nem jelezte előre a jelentkező nem-specifikus tünetek számát, ami talán a szorongás akut voltának vagy eleve magas kezdeti szintjének tudható be.

A nocebo-hatású információ szorongást kelt és bizonyítottan aktiválja a stresszrendszert és a HPA-tengelyt. Az egyik legkorábban leírt (bár azóta is vitatott) nocebo-jelenséget, a megátkozás hatására bekövetkező vudu-halált több neves szerző is a szimpatikus vészreakcióra (Cannon, 1942) vagy a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúly erőteljes megbomlására (Lex, 1974) vezeti vissza. A nocebo-információ a stresszrendszer aktiválásán keresztül számos immunfunkciót is módosítani képes (Benedetti, 2009), bár ezeket a jelenségeket részben akár az elvárások vagy a kondicionálás kategóriájába is besorolhatnánk. Ezen belül az allergiás reakciók tekintetében ismerünk konkrét vizsgálati eredményeket. Jewett és munkatársai 1990-es vizsgálatában ételallergiás betegek 24%-a inert anyagra is reakciókat mutatott, egy másik vizsgálatban (Fox és mtsai, 1999) bőr alá fecskendezett fiziológiás sóoldat a résztvevők 14%-ánál váltott ki allergiás bőrtüneteket. Az allergiás betegek nocebo-típusú reakciója más vizsgálatokban is hasonló nagyságrendű volt (pl. Passalacqua és mtsai, 2002: 22%; Liccardi és mtsai, 2004: 27%).

A szorongás miatt növekvő arousal-szint a felszívódási viszonyokat is megváltoztathatja, pl. a gyomornedvtermelés csökkenésével és/vagy a bélmotilitás gátlásával (Flaten és mtsai, 1999), ami végső soron az adott gyógyszer hatásosságát és hatásait is módosíthatja.

### **I.2.1.7. Közvetlen beidegzésen alapuló hatások (Elvárások 1.)**

Stewart Wolf 1950-ben közreadott esettanulmányaiban többek között egy hánytató hatású alkaloidokat tartalmazó szer (ipekakuána) hatásait írta le. Az ipekakuána hányingert, hányást vált ki, ám ha a szeret a résztvevők hasonló adagban hányinger-csökkentőként kapták, akkor nemcsak a hányinger csökkent, hanem a műszeresen regisztrált gyomormozgások is élénkültek. Egy régóta hányingertől szenvedő, terhes nő esetében két adag, megfelelő instrukcióval adott ipekakuána egész napra eltüntette a kellemetlen panaszokat. Wolf hasonló kísérletekben az atropin gyomorfunctiót gátló hatásának megfordulását is kimutatta (1950).

Az 1970-es és 80-as években többen is vizsgálták azt, hogy placebo hatására hogyan változnak felnőtt asztmás betegek légzési paraméterei. Butler és Steptoe eredményei (1986) szerint hörgőszűkítő hatásúnak beállított desztillált víz belélegzésével a légzési térfogat valóban

csökkenthető volt, ami azóta is a szűkebb értelemben vett nocebo-hatás (negatív elvárás - negatív hatás) tankönyvi példájának számít.

Egy friss esettanulmány (Reeves és mtsai, 2007) egy klinikai vizsgálat egyik résztvevőjének történetét írja le: a 26 éves férfi vérnyomása olyan mértékben esett, hogy intravénás folyadékpótlással kellett a normális tartományban tartani. Miután az illető megtudta, hogy placebót kapott, a tünetek hamar elmúltak. Több más, hasonló vizsgálati eredményt is ismerünk (pl. dermatológiai hatások vonatkozásában), ami arra utal, hogy (elsősorban már meglévő és bejáratott effektoros idegrendszeri kapcsolatok megléte esetén) a résztvevőknek adott instrukciók szuggesztióként működhetnek, és kiválthatják az elvárt élettani változást.

Ahogy a placebo-reaktivitás és a szuggesztibilitás elvileg sem feltétlenül megfeleltethető egymásnak (ld. *I.1.4.5. szakasz*), úgy hasonló lehet a helyzet a nocebo és a szuggesztiók kapcsolatával is, bár ezekben az esetekben összességében sokkal közelebb járunk a valódi szuggesztiókhoz.

#### **I.2.1.8. Fájdalom (Elvárások 2.)**

Az irodalom korántsem egységes a fájdalom és a szorongás kapcsolatának tekintetében. A placebo kutatás első eredményei közé tartozik az a megfigyelés, hogy fokozott szorongási szint esetén a placebo-fájdalomcsillapítás hatásosabban alkalmazható (Beecher, 1960). Elméletileg a szorongás fájdalomcsillapító (analgéziás) hatását várhatnánk, mivel a stresszrendszer mozgósítása egyben a fájdalomcsillapító hatású endogén opiátok termelésének fokozódásával jár. Ezt több vizsgálatban sikerült is megerősíteni (pl. Willer és mtsai, 1981), más eredmények viszont a szorongás fájdalmat fokozó (hiperalgéziás) hatását mutatták ki.

Természetesen a fájdalomnak is sok típusa van (elég csak az akut és a krónikus fájdalom közötti különbségekre utalni), és a szorongás-fájdalom kapcsolatnak a mai napig nem született minden szempontból kielégítő modellje. Mai tudásunk szerint a különbséget az is okozza, hogy a fájdalom anticipált növekedése által keltett szorongás speciális mechanizmusokat (is) mozgósít: míg az általános szorongás analgéziát, a fájdalomtól való szorongás hiperalgéziát vált ki (Al Absi és Rokke, 1991). Benedetti és kutatócsoportja friss eredményei szerint (Benedetti és mtsai, 2006; Benedetti és mtsai, 2007; Colloca és mtsai, 2007) szorongáscsökkentő szerekekkel mind a stresszreakció, mint a hiperalgéziás hatás, míg egy speciális neurotranszmitter, a kolecisztokinin antagonizálásával (proglumid) szelektíven csak az utóbbi folyamat gátolható (Köteles és Komsa, 2008). Korábban is voltak arra adatok, hogy a kolecisztokinin a központi idegrendszerben az opiát-rendszerrel együttműködve (pontosabban annak élettani antagonistájaként) fontos szerepet játszik a fájdalomérzet kialakulásában (pl. Benedetti és mtsai, 1997), ám manapság egyre

világosabban kezd kirajzolódni a fájdalomérzet pszichológiai manipulációja (hiperalgéziás vs. analgézis elvárások keltése) mögött álló idegrendszeri mechanizmusok működése (Benedetti és mtsai, 2003; Benedetti és mtsai, 2006; Benedetti és mtsai, 2007; Hebb és mtsai, 2005).

Colloca és munkatársai eredményei szerint (2008) a nocebo (hiperalgézia) vonatkozásában az elvárások (verbális szuggesztió) hatása jóval erősebb a kondicionálásénál (saját tapasztalaténál).

Úgy tűnik, hogy a fájdalomérzet és főképpen a fájdalomtolerancia megfelelő elvárások keltésével bármilyen irányba nagyon könnyen módosítható, sőt, megfelelő instrukcióval az eredetileg nem fájdalmas bőrérzetek is fájdalmassá tehetők (allodínia; Colloca és mtsai, 2007; Colloca és Benedetti, 2007; Sigaudó és mtsai, 2007). Mivel a fájdalom a betegek körében a legtöbb szenvedést okozó faktor és egyben a leggyakoribb panasz is, ez a témakör tekinthető a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások talán létfontosabbjának.

### **I.2.1.9. Introspekción, fókuszált figyelem, amplifikáció (Elvárások 3.)**

A tünetbeszámolóknak során jelentett panaszok jelentős része esetében nem minden körülmények között tudatosodó, de elvileg tudatosítható (ún. *epikritikus*; Ádám, 1998; Bárdos, 2003) viscerális ingerről van szó. A zsigeri ingerek jelentős része ráadásul nem is jól körülhatárolható, inkább diffúz jellegű, így (a szélsőséges intenzitás-tartomány kivételével) első lépésben nem jól lokalizálható fájdalomként, hanem általános, enyhe kellemetlen érzésként (diszkomfort; Bárdos, 1989; Bárdos és mtsai, 2002) jelentkezik. A tudatosulás mértéke, később pedig a tünetek tartóssága és erőssége részben éppen e diffúz ingerekre irányított figyelmen múlik (Joyce, 1959; Pennebaker, 1982; Williams és mtsai, 1998). Mivel az emberi figyelem korlátozott terjedelmű, a különböző ingerforrások folyamatos kompetícióban állnak: ingergazdag környezetben e bizonytalan érzetek teljesen eltűnhetnek, míg a figyelem befelé fordulásával felerősödhetnek (Pennebaker, Lightner, 1980; Cioffi, 1991; Geers és mtsai, 2006).

A placebo-hatás háttértényezőinek áttekintése során láttuk azt, hogy a befelé irányuló figyelem alapvetően nem kedvez a hatás kifejlődésének, mivel a belső állapot pontosabb megfigyelését teszi lehetővé (I.1.4.II. szakasz). Ezzel egybecsengenek Duncan és Laird vizsgálatának eredményei (1980): míg a placebo-hatás esetében inkább a külső ingerekre (pl. gyógyító szuggesztió) figyelünk, addig a nocebo esetén a befelé forduló figyelem dominál. Annyi kiegészítést mindenesetre érdemes tenni, hogy e figyelem irányát már részben külső tényezők határozzák meg (pl. a gyakori gyógyszer mellékhatások ismerete eleve irányt szab a befelé forduló figyelemnek). Mindezt jól megerősíti Geers és munkatársai 2006-os kísérletes vizsgálata, amelyben sikerült kimutatni a nocebo-tünetek és a testi folyamatokra irányuló

figyelem összefüggését. A kezdetben átmeneti és enyhe tünetekre való figyelem fokozhatja a szorongási szintet is, ami egyrészt rögzíti a figyelmet, másrészt tovább erősíti a tüneteket, s így öngerjesztő kör alakul ki (Rickels, Downing, 1967). A mechanizmus mögött állhat neurotikus jellegű probléma is (szorongás, depresszió; Barsky, 1979), de nem minden esetben ez a helyzet. Az egészséggel/betegséggel kapcsolatos irreális aggodalmak egyrészt szintén növelik a szorongási szintet, másrészt folyamatos önmonitorozást indukálnak (Keeley, 2002).

Ez utóbbi folyamatot Barsky szomatoszenzoros amplifikációnak (1979) nevezte el, ami a testi tünetekre fordított fokozott figyelemmel, egyes gyenge érzetek szelekciójával és az ezekre adott érzelmi és kognitív reakcióval jellemezhető (részletesebben ld. az *I.2.4.5. szakaszban*). Fontos látni azt, hogy a két utóbbi pont esetében elsősorban top-down folyamatok működnek: a korábbi tapasztalatok és kulturális tanulás során kialakult sémák határozzák meg azt, hogy mire kell odafigyelni (*hipotézis-vezérelt szelektív keresés*; Pennebaker és Skelton, 1981) és ez mit jelent az egyén számára (Cioffi, 1991). Az amplifikáció során kialakult érzelmi és kognitív reakció iránya és intenzitása (pl. katasztrófizálás, súlyos betegség előérzete, stb.; Barsky és Borus, 1999) határozza meg végül azt, hogy milyen mértékű szenvedést él át a beteg és mindez krónikus esetben mennyire változtatja meg az életét (Barsky és mtsai, 1988; Cioffi, 1991). Nem mindegy, hogy a beteg a testi érzékletre vagy inkább annak jelentésére fókuszál: míg az utóbbi rendszerint fokozza szenvedést, az előbbi akár csökkentheti is azt (Cioffi, 1991).

Az amplifikáció minden bizonnyal működik a nem-specifikus gyógyszer mellékhatások esetében is, hiszen a betegek sokszor pontosan tudják, hogy mellékhatások lehetségesek, és azt is, hogy mire kell figyelniük (vagyis megfelelő sémákkal és elvárásokkal is bírnak). Érdemes megjegyezni azt, hogy e hatások orvosi szempontból nézve rendszerint közvetlenül nem veszélyesek (de közvetve igen, amikor pl. a gyógyszerzedést felfüggesztését okozzák), ám ehhez mérten szintén aránytalanul nagy szenvedést okoznak.

#### **I.2.1.10. Környezeti ingerek (Elvárások 4.)**

Egy többcentrumos klinikai vizsgálat placebo-csoportjait összehasonlító kutatás kétszeres különbségeket is kimutatott a különféle klinikákon tapasztalt egyes mellékhatások gyakoriságának tekintetében (Tangrea és mtsai, 1984). Mivel a csoportok egyetlen más vizsgált paraméter tekintetében sem tértek el lényegesen egymástól, e különbségeket minden valószínűség szerint a gyógyító környezet sajátosságai okozták. Arra nézve is rendelkezünk némi bizonyítékkal, hogy a gyógyszerek perceptuális jellemzői (szín, gyógyszerforma) szintén kiválthatnak bizonyos mellékhatásokkal kapcsolatos elvárásokat (részletesebben ld. az *I.2.5. szakaszban*). Schweiger és Parducci vizsgálatának (1981) résztvevői úgy tudták, hogy enyhe

elektromos áramot vezetnek át az agyukon, és több mint kétharmaduk panaszkodott fejfájásról (természetesen szó sem volt áramütésről). Úgy tűnik, hogy ha egyértelműen károsnak tartott környezetbe kerülünk, akkor hajlamosak vagyunk az elvárt tünetek produkálására: ez az állapotfüggő tanulás, amire már a szorongás kapcsán is láthattunk példát.

#### **1.2.1.11. Trauma, disszociáció, konverzió, szomatizáció**

Mind a tünetbeszámoló, mind nem specifikus (vagy orvosilag megmagyarázatlan) tünetek kapcsán kiderült az, hogy a korábbi (főképpen a korai gyermekkorra vagy a vizsgálatot megelőző 1-6 hónapra datálható) traumatikus események hajlamosító tényezőknek tekinthetők (Lipowsky, 1988; Pennebaker, 1994; Brown, 2006). A traumatikus esemény megváltoztatja a stressz-rendszer aktivitását és speciális énvédő mechanizmusokat indukál. A *disszociáció* esetében a tudatból kiszorult testi érzetek újbóli megjelenéséről van szó, míg a *konverzió* a traumatikus élmény testi tünetekké való átalakítását és kifejeződését, s ezáltal a negatív affektus csökkentését jelenti. Némileg komplexebb a szomatizációs megközelítés: szintén a pszichológiai distressz testi tünetek formájában történő megjelenítéséről van szó, ám multifaktoros etiológiával (biopszichoszociális megközelítéssel; Brown, 2006). A szomatizáció esetében rendszerint (bár nem mindig) feltételezik a másodlagos betegségelönyök meglétét is (ld. a motivációs résznél; Barsky, 1979).

E megközelítések közös gyenge pontja egyrészt a distressz és a tünetképzés közötti pontos kapcsolat leírásának hiánya, másrészt az a mindennapi tapasztalat, hogy sok esetben nem húzódik meg trauma e jelenség(ek) hátterében. Brown 2006-os modellje mindkét problémát megoldja azzal, hogy a traumát a hibás kognitív reprezentációk kialakulását elősegítő (de azok kialakulásához nem feltétlenül szükséges) tényezők közé sorolja (a modellt részletesebben a *II.5.1. szakaszban* ismertetjük)

#### **1.2.1.12. A tabletták anyaga**

Ebben és a következő szakaszban két olyan lehetséges hatásmechanizmusról lesz szó, ahol a panaszok mögött egyértelműen az élettani működések megváltozása áll, ám a probléma valódi oka rejtve marad. Ezekben az esetekben tehát (elsősorban a placebo kontextusában), ha úgy tetszik, sajátos oktatájdönítési hibáról van szó.

Diehl (1933) a megfázás kezelésére szolgáló szerek értékelése során azt tapasztalta, hogy a laktóz alapú placebo-t kapó betegek némelyike hányingerről, gyengeségről, hasmenésről számolt be. Mai tudásunk szerint minden bizonnyal laktóz-intoleranciáról lehetett szó, ám az eset

jól rávilágít arra a rendszerint elhanyagolt tényre, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás egyik alapkövét, a placebo hatástalan (*inert*) voltát rendszerint eleve elfogadottnak veszik és önmagában nem vizsgálják (Golomb, 1995, 1996, 2002). Dhume és munkatársai (1975) különféle placebo-k használata esetén a különböző mellékhatások eltérő eloszlását tapasztalták: pl. a keményítő-alapú placebo-t kapó csoport tagjai jóval kisebb arányban számoltak be fejfájásról és álmoságról, mint dextróz vagy nátrium-bikarbonát használata esetén. A modern, komplex összetételű tablettákat és drasztákat alkotó anyagok (hordozók, színezők, állagjavítók, stb.) esetében nem zárható ki az allergiás reakciók vagy más kedvezőtlen hatások fellépésének lehetősége.

### **I.2.1.13. Betegségek tünetei**

A beteg létező (akár az éppen kezelés alatt álló) betegségének tüneteit is tulajdoníthatja a gyógyszernek (Green, 1964; Ross és Olson, 1981; Barsky és mtsai, 2002). Ezek a tünetek lehetnek a beteg által korábbról ismertek, lehetnek újak (pl. egy krónikus betegség progressziója miatt), vagy fakadhatnak egy másodlagos betegségből (pl. fertőzésből, stb.) is. A lényeg közös: minden esetben élettani alapon megmagyarázható tünetek téves attribúciójáról van szó.

### **I.2.1.14. Kontrolligény és hibás oktulajdonítás (attribúció)**

A placebo kapcsán (*I.1.4.1.5. szakasz*) már említettük Schachter és munkatársai címkézés-alapú érzelmelméletét. Kevésbé ismert az a tény, hogy ez az elmélet nemcsak az érzelmek pszichológiájához adott hozzá sokat, hanem a placebo-irodalomhoz is. Nisbett és Schachter (1966) két csoportra osztott kísérleti személyeinek enyhe elektrosokkot és placebo-tablettát adott. Az egyik csoport tagjai úgy tudták, hogy a beszedett szer mellékhatásként palpítációt, izomremegést és egyéb (az elektrosokra is jellemző tüneteket) okoz, míg a kontrollcsoport nem kapott efféle tájékoztatást. A kognitív címkézési elméletnek megfelelően az első csoport jóval kevésbé fájdalmasnak élte meg, és jobban is tolerálta az elektromos áramütéseket, hiszen ezek hatását részben a beszedett szernek tulajdonította.

Az attribúció fogalma témánk szempontjából többszörösen is fontos. Egyrészt ha a tüneteket (hibásan) súlyos betegség jeleinek tulajdonítjuk, akkor könnyen bekerülhetünk a szorongás > fokozódó tünetek > fokozódó figyelem korábban már leírt ördögi körébe. Egy biztos diagnózis ilyenkor önmagában is drámai javulást hozhat a beteg közérzetében és állapotában. Másrészt a hibás attribúció (súlyos betegség feltételezése) önmagában is felelős lehet a fokozott



szenvedésért és az életminőség csökkenéséért. Harmadrészt (és érzésünk szerint ez mind közül a legfontosabb szempont), az események kontrollálása és racionális megértése alapvető humán szükséglet (pl. White, 1959; deCharms, 1968; Maslow, 1970). Bizonytalan helyzetekben ez oda vezet, hogy akár attribúciós torzítások árán is próbáljuk az észlelt kontrollt fenntartani (Heider, 1958; Kelley, 1973). Tudjuk azt is, hogy minél bizonytalanabb egy jelenség oka, annál nagyobb szerep jut az attribúcióban a *top-down* folyamatoknak, és ez a testi tünetek vonatkozásában is igaz (Mechanic, 1972; Pennebaker és mtsai, 1977; Kunda, 1990).

A modern életmód eleve bővelkedik arousal-növelő eseményekben, és többek között a sajtó, az összeesküvés-elméletek (vagy mint láttuk, a betegtájékoztatók) útján tálcán kínál olyan „potenciális okokat”, amelyeket kényelmesen felhasználhatunk belső változásaink magyarázatára. Bizonyítottan ilyenek pl. a modern életmód vélt vagy valós veszélyei (*Modern Health Worries*; Petrie és mtsai, 2001, 2005). Mivel a különféle környezeti terheléseket és rejtélyes, illetve rettegett betegségeket nagy figyelem és felhajtás övezi, akár főbiás típusú panaszok is kialakulhatnak (Brown és Lees-Haley, 1992). Mivel számos belső eseménynek nincs azonosítható oka, ugyanakkor ezek számunkra nagy jelentőséggel bírnak, hajlamosak vagyunk „mindenáron” keresni egyet. Barefoot és Girodo vizsgálatában (1972) a dohányzásról leszokni kívánó személyek placebo-t kaptak, amiről az egyik csoport úgy tudta, a nikotin elvonási tüneteihez hasonló panaszokat (idegességet, ingerlékenységet, jó étvágyat) okoz. E csoport tagjai (a nem tájékoztatót személyekhez képest) sokkal inkább a bevett szerek tulajdonították panaszukat, mint a nikotinhiánynak. Tudjuk azt is, hogy a hibás attribúció mögött sok esetben énvédő torzítások állnak (Miller és Ross, 1975; Bradley, 1978; Miller, 1978; Weary, 1979).

A hibás oktulajdonítás fokozhatja a tünetekre irányuló figyelmet, aminek következménye a tünetekkel való fokozott foglalkozás (*rumináció*; Brown, 2006), valamint a súlyos, mindent megváltoztató betegség feltételezése (*katasztrofizálás*) is (Barsky és Borus, 1999).

Másrészt a zsigeri érzéletek „jól felhasználhatók” kudarcok magyarázatára vagy kontrollszerzésre (ld. másodlagos betegségelönyök) is, mivel az aktuális motiváció erősen torzítja a kogníciót (Kunda, 1990). Mivel az elfogadott betegségek és tünetek köre, illetve a különböző, bizonytalan testi érzetek értelmezése és fontossága is társadalmi konszenzus eredménye, a magát betegnek érző személy szükségképpen válogatni fog a tünetek közül, és eleve az orvos vagy a társas környezet számára elfogadhatónak tartott panaszokat prezentálja (Bárdos, 2003).

### **I.2.1.15. A gyógyszer hatásosságának monitorozása**

A klinikai gyógyszervizsgálatok során a gyógyszerre jellemző mellékhatások jelentkezése egyben árulkodó jele annak, hogy az érintett nem a placebo-csoportba tartozik (Thomson, 1982). Aktív (jellegzetes mellékhatásokat produkáló, pl. atropin) placebo használata esetén csökken a placebo-csoport és a gyógyszert kapó csoport eredményei közötti különbség, hiszen a placebo-csoport tagjai is hajlamosabbak azt feltételezni, hogy valódi gyógyszert kaptak. Másrészt viszont a fokozott belső monitorozás (mindkét csoport esetében) önmagában is előhívhat és felerősíthet olyan tüneteket, amelyek immár függetlenek az adott gyógyszer specifikus mellékhatásaitól.

A betegek a mellékhatásokat a gyógyszer hatásosságának monitorozására is használják: a mellékhatások jelentkezését sokan a hatás jeleként kezelik (vagy várják el), és több mellékhatás jelentkezése (egy bizonyos szintig) számukra hatásosabb gyógyszerre vagy a terápiás folyamat haladására utal. Különösen igaz lehet ez olyan szerekre, amelyek esetében a hatásosság nem ítélhető meg egyértelműen (pl. vérnyomáscsökkentők).

### **I.2.1.16. Terápiás rezisztencia**

A placebo-mellékhatásokat már az 60-es évektől kezdve gyakran tulajdonították a terápiával és/vagy az orvossal szembeni ellenállás nem tudatos kommunikációjának (pl. Hankoff és mtsai, 1960; Barsky, 1983; Kradin, 2004b; Olshansky, 2007). Downing és Rickels vizsgálata szerint (1967) a mellékhatások lényegében a gyógyszeres kezeléssel szembeni ellenérzések rejtett megjelenési formái, és azoknál a betegeknél gyakoribbak, akiknek nem szokásuk a hosztilitás közvetlen kifejezése (ami a gyógyító környezetben eleve akadályozott). A gyógyszermellékhatások jó ürügyet jelentenek a nem preferált terápia megszakítására is (Barsky és mtsai, 2002a). Természetesen a terápiás ellenállás mögött meghúzódó faktorok között szóba jöhetnek kommunikációs (Thompson, 2005), illetve – pszichoanalitikus szemszögből nézve – kötődési problémák, a tekintély-figurákkal való problematikus viszony is (Kradin, 2008).

### **I.2.1.17. Önbüntetés, büntudat**

Pszichoanalitikus szemszögből nézve a nem-specifikus panaszokat nemcsak a terápiás rezisztencia, hanem büntudatból vagy alacsony önértékelésből fakadó, nem tudatos önbüntetői szándék megnyilvánulásaként is fel lehet fogni (Davis és mtsai, 1967; Barsky, 1979; Evans és Rogers, 2003).

### **I.2.1.18. Tömegjelenségek**

Számos olyan esetet ismerünk, amikor egy (vélt vagy valós) környezeti szennyezés vagy katasztrófa nyomán tömegek jelentkeznek az orvosnál, miközben a mért toxikológiai terhelés elhanyagolható (vagy nem is létezik). Ezekben az esetekben a tünetek amplifikációja erős társas nyomás (*társas konstruktivizmus*, Lees-Haley és Brown, 1992) miatt következik be. A szorongás fokozódása tovább erősíti a tüneteket, így erős túlegyszerűsítés (és egyben megbélyegzés is) társas hisztériáról beszélni. A jelenséget a placebo-irodalomból is ismerjük: csoportos tünetbeszámoló esetén a résztvevők több kellemetlen tünetről számolnak be, mint egyéni esetben (Knowles és Lucas, 1960; Linton és Langs, 1962). A különbség már 3 fős csoportok is esetében is jelentkezik, ezért nem minden esetben beszélhetünk igazi tömegjelenségről: tágabb értelemben a rendelő várótermében más betegetől hallott, majd valóban megtapasztalt mellékhatások is ide tartoznak.

### **I.2.1.19. Másodlagos betegségelönyök**

Másodlagos betegségelönyök alatt azon pozitív dolgok összességét értjük, amelyeket a beteg a betegségéből kifolyólag szerez meg. Ilyen pl. egyfajta hatalom a környezet felett, a fokozott törődés és figyelem, a kellemetlen kötelezettségek alóli felmentés (Jensen és Karoly, 1991; Mintz, 2002) vagy éppen az anyagi előny egy kártérítési perben (Williams és mtsai, 1998). Sok esetben nem vagy csak részben tudatos motivációkról van szó. Érdemes megjegyezni, hogy mindez másodlagos hátrányokkal (pl. az önállóság és az önbecsülés csökkenésével; Spiegel, 1997) is járhat, és nem egyenlő a tudatos szimulációval. Tanulásméleti szempontból a másodlagos betegségelönyök megerősítésként foghatók fel, ami lehet közvetlen (saját előny szerzése) vagy behelyettesítő (pl. gyerekkorban annak megfigyelése, hogy a beteg testvér több törődést kap; Barsky, 1979; Lipowsky, 1988) jellegű is.

### **I.2.1.20. Tudatos szimuláció**

A kártérítési perek és a minden szenzációt felfújó sajtó korában naivitás volna azt feltételezni, hogy minden panasz, amiről az érintettek számolnak, valós (Lees-Haley és Brown, 1992). A szimuláció esetében a tények tudatos és szándékos meghamisításáról van szó, ezért nem jogos az előző témakörrel (másodlagos betegségelönyök) együtt kezelni.

## I.2.2. Nocebo vs. placebo

Érdekes kérdés a placebo- és a nocebo-reakció kapcsolata. A korai irodalomban sokszor összemosták a placebo-ra nem reagálókat (semleges reaktorok) a negatívan reagálókkal (az eredeti tünetek rosszabbodnak) és/vagy a mellékhatásokat produkálókkal (Shapiro és mtsai, 1973, 1980). Pszichiátriai betegek tünetbeszámolóinak sokváltozós módszerrel történő elemzése során végül az derült ki, hogy a placebo-reaktorok és a mellékhatásokat produkálók mindenképpen külön faktoron helyezkednek el (Shapiro és mtsai, 1980). Emiatt legalábbis óvatosan érdemes kezelni azt a modern irodalomban is sokszor tényként hangoztatott megállapítást (pl. Geers és mtsai, 2005), hogy a nocebo- és a placebo-hatás mögötti élettani és/vagy pszichológiai mechanizmusok megegyezőek volnának, vagyis a két jelenség lényegében tükörképe egymásnak (Enck és mtsai, 2008).

A jelenség evolúciós hátterével foglalkozó részben (*I.3. szakasz*) látni fogjuk azt, hogy a placebo-válasz jól magyarázható a szervezet öngyógyító folyamatainak aktivációjaként (ami egyben a közös értelmezési keretet is megteremti), így szükségszerűen létező és adaptív pszichofiziológiai mechanizmusokra épül. Korántsem magától értetődő vagy szükségszerű viszont az, hogy ezek a mechanizmusok fordított irányban is működjenek. Láttuk, hogy mindkét jelenség mögött nagyon sok és sokféle mechanizmus húzódhat meg, így szükségszerűen felmerül a kérdés: szabad-e és érdemes-e ezeket egységes keretben és egyetlen néven tárgyalni? Érzésünk szerint nem.

A placebo és a nocebo hatás kapcsolatáról a legtöbbet a fájdalom vonatkozásában tudunk (pl. Benedetti és mtsai, 2007; Colloca és Benedetti, 2007). Központi idegrendszeri szinten a fájdalomcsillapító placebo-hatásért az endogén opiát-rendszer felelős (opiát-antagonistákkal, pl. naloxonnal a placebo-válasz jórészt gátolható), míg a fájdalom-indukció kolecisztoxinin-alapú és megfelelő antagonistákkal (pl. proglumid) szintén gátolható (összefoglaló: Kőteles és Komsa, 2008). Ugyanakkor a két rendszer egymást is gátlás alatt tartja, vagyis pl. az opiát-rendszer elnyomása egyben a kolecisztoxinin-rendszer aktivációját (gátlástalanítását) is jelenti, ami valamekkora hiperalgézias hatást vált ki.

Colloca és munkatársai vizsgálatában (2008) a placebo vonatkozásában a kondicionálás (saját tapasztalat) hatása erősebbnek bizonyult a verbálisan közölt információénál, míg a nocebo-irányban a kondicionálás szinte egyáltalán nem, míg a szóbeli információ kiváltotta elvárás jól működött.

Mindez arra utal, hogy a placebo analgézia és a nocebo hiperalgéria semmilyen szinten nem tekinthető egymás tökéletes tükörképének (Petrovic, 2008), ennek megfelelően a nocebo-kutatás eredményei sem általánosíthatók automatikusan a placeboóra.

Az 1.8. Táblázat néhány fontos szempontot sorol fel a placebo- és a nocebo-jelenségkör elválasztásához.

	<b>Placebo</b>	<b>Nocebo</b>
<i>Hatásirány</i>	kedvező	káros
<i>Nemi különbségek</i>	rendszerint nincsenek	inkább a nők érintettek
<i>Fő háttérmotivációk</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- a panaszok csökkentése</li> <li>- szorongáscsökkentés</li> <li>- együttműködés a gyógyítóval</li> <li>- a gyógyítónak való megfelelés</li> <li>- az egészséges énkép védelme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrolligény/oktulajdonítás</li> <li>- terápiás rezisztencia</li> <li>- másodlagos előnyök</li> </ul>
<i>Fő személyiségvonások</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- szociábilítás, konformitás (tradicionalizmus)</li> <li>- optimizmus/pesszimizmus</li> <li>- szuggesztibilitás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- neuroticizmus</li> <li>- testi folyamatokra irányuló fokozott figyelem</li> <li>- optimizmus/pesszimizmus</li> </ul>
<i>Fontosabb pszichológiai és pszichofiziológiai mechanizmusok</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- klasszikus kondicionálás</li> <li>- fokozott külső monitorozás</li> <li>- disszonancia-redukció</li> <li>- elvárások különböző típusai</li> <li>- homeosztatikus mechanizmusok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fokozott belső monitorozás</li> <li>- elvárások különböző típusai</li> <li>- stressz, szorongás</li> <li>- szomatizáció</li> <li>- klasszikus kondicionálás</li> </ul>

1.8. Táblázat. A placebo- és a nocebo-jelenségkör közötti fontosabb különbségek

### **I.2.3. A nocebo-hatással kapcsolatos etikai problémák**

A nocebo-hatással kapcsolatos etikai problémák a jelenség tulajdonságaiból következően gyökeresen eltérnek a placebo kapcsán említettektől. A nocebo-hatás kapcsán leggyakrabban felmerülő két etikai problémakör a jelenség kiváltásával (mint korábban láttuk, a nocebo egyfajta iatrogén ártalomként is értelmezhető), valamint a fellépő tünetek kezelésével kapcsolatos. Emellett érdemes megemlíteni a jelenség kutatásának etikai problémáit is.

#### **I.2.3.1. Betegtájékoztató és nocebo-hatás**

Loftus és Fries már a 70-es évek végén (1979) felhívta a figyelmet a betegtájékoztató veszélyeire. A probléma lényege az volt, hogy a klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek részletes tájékoztatást kaptak többek között a vizsgált szer mellékhatásairól és veszélyeiről, s ennek hatására a placebo-csoportok tagjainak egy része is a szerre jellemző (vagy jellemzőnek vélt) mellékhatásokat kezdett produkálni (Levine, 1987). Egy három klinikán párhuzamosan zajló gyógyszervizsgálat során mindez valósággá vált (Myers és mtsai, 1987): az egyik klinikán használt betegtájékoztatóból ugyanis véletlenül kimaradt a gasztrointesztinális irritáció, mint lehetséges mellékhatás, és az ottani résztvevők valóban jóval kevesebb ilyen panaszról számoltak be. Mi több, a másik két klinikán hatszor többen léptek vissza a részvételtől emésztőszervi panaszok miatt.

Mondaini és munkatársai (2007) hasonló jelenséget tapasztaltak, amikor jóindulatú prosztatamegnagyobbodással kezelt betegek egyik csoportjának részletes felvilágosítást adtak arról, hogy a hatóanyag (finaszterid) mellékhatásként potenciazavarokat válthat ki, míg a másik csoport nem kapott ilyen információt. Egyéves szedést követően az erekciós problémák relatív gyakorisága 43,6% vs. 15,3% volt a két csoportban - a különbség lényegében a nocebo jelenségnek tudható be. Lang és munkatársai (2005) friss eredményei szerint a betegek előzetes figyelmeztetése szignifikánsan növelte mind az átélt fájdalmat, mind a szorongási szintet, miközben az utólagosan kifejezett szimpátia nem hatott a fájdalomra, ám tovább növelte a szorongást. Több más vizsgálat is megerősítette a jelenség létezését (pl. Dahan és mtsai, 1986; Levine, 1987), bár nem mindegyik (pl. Howland és mtsai, 1990).

Végső soron tehát a résztvevőknek (és manapság minden betegnek, hiszen a gyógyszerek betegtájékoztatóinak szintén kötelező részét képezi a mellékhatások és kontraindikációk felsorolása) a nagyobb információs szabadságért komoly árat kell fizetniük. Megalapozottnak

tűnik az a gyanú is, miszerint a vizsgálatokban valódi szert kapó csoport panaszainak egy része szintén a nocebo témakörébe tartozik és nehezen különíthető el az adott szer farmakológiai alapú mellékhatásaitól (Rief és mtsai, 2006). Ha valóban a résztvevők érdekeit tartjuk szem előtt, akkor az effajta ártalmak elkerülésének lehetőségeit is meg kellene fontolni (Skovlund, 1991). A javasolt megoldások egyike független bizottságok felállítása volna, amelyek felmérik egy adott vizsgálat általános rizikóját, és erről adnak egy igazolást, a részletek ismertetése nélkül. Részletes információt ezután csak azok a résztvevők kapnának, akik ezt kifejezetten igénylik, ez viszont kiterjedne a nocebo-hatás részletes ismertetésére is, ami önmagában is részben megvédhet a káros mellékhatásoktól. Többen kiemelik azt is (Dahan és mtsai, 1986; Levine, 1987; Kirsch és Rosadino, 1993; Bergman és mtsai, 1994), hogy a tájékoztatás nemcsak a résztvevőkre jelenthet veszélyt, hanem erőteljesen torzíthatja magát a vizsgálatot is, ami végeredményben megkérdőjelezheti a procedúra használhatóságát (általánosíthatóságát) és így szükségességét is. Ennek csökkentésére Levine az információk jóval szofisztikáltabb, de minden etikai és jogi elvárásnak megfelelő átfogalmazását javasolja (1987).

A betegtájékoztatással kapcsolatban egyébként sokszor alapvetően különbözik a gyakorló orvosok és a betegek álláspontja: miközben az orvosok (pl. a terápia megszakításától, vagy éppen a nem-specifikus mellékhatások jelentkezésétől tartva) nem szívesen sorolnak fel minden ismert mellékhatást, a betegek összességében mégis a teljes körű tájékoztatást tartják jobbnak (Keown, 1984). Sokszor egyszerűen más szempontok hangsúlyozását tartja fontosnak az orvos és a beteg (Smith és Henderson, 2000), ráadásul a gyógyszerhez mellékelt betegtájékoztatókat egy harmadik fél, a gyártó állítja össze (egy negyedik, a gyógyszerengedélyező hatóság instrukciói, illetve szabályai alapján), akinek az érdekei az előző kettőtől eltérőek. Általános tapasztalat az is, hogy a betegek tájékoztatása javítja az együttműködést (Howland és mtsai, 1990).

### **1.2.3.2. A nem-specifikus tünetek kezelése**

A nocebo-reakció (a placebohoz hasonlóan) csak statisztikai alapon, számos megfigyelés összegzéseként mutatható ki (Götsche, 1994). Egyetlen (elemi) eseményről ugyanis soha nem tudjuk biztosan megállapítani azt, hogy a változás (a nocebo esetében: az állapot romlása) specifikus vagy nem-specifikus jellegű-e. Mindez a gyakorlatban azt jelenti, hogy egy adott beteg pillanatnyi panaszairól soha nem lehet teljes bizonyossággal megállapítani azt, hogy nocebo-típusúak vagy sem. Az orvosi gyakorlatban rendszerint a tünetet „objektívnek” tekintik, ha van mögötte valamilyen „valódi” betegség, és szubjektívnek akkor, ha nem sikerül ilyet találni (Barsky, 1979). Ennek megfelelően már a tüneti kezelés is különbözhet, még teljesen

megegyező tünetek esetében is. Mindez nyilvánvalóan nincs rendben így, de mit tehet a gyakorló orvos, ha valamiért azt gyanítja, hogy a betegek nem-specifikus tünetek képzésére hajlamosak?

Hasznos tanácsnak tűnik a figyelem elterelése (Pennebaker és Lightner, 1980). Ám ez egyrészt nem mindig lehetséges, másrészt könnyen feszültséget szül, mivel a beteg úgy érzi, nem veszik komolyan és ez veszélyeztetheti a további terápiát is. De akkor mit javasoljon az orvos a gyógyszer mellékhatásokat panaszoló betegeknél? A rossz hírek közlésével kapcsolatos orvosi kommunikáció (mind a mellékhatások lehetősége, mind pedig a konkrétan megjelenő mellékhatások eredete leginkább ebbe a témakörbe illeszthető be) több modellt is ismer (eltitkolás, mindent közlés, egyéni tájékoztatás; Pilling, 2004). Ezek közül az első kettő nyilvánvalóan szélsőségeket képvisel, míg a harmadik igyekszik a lehető leginkább figyelembe venni az adott beteg igényeit. A legtöbb szerző pontosan ezt az eljárást javasolja a placebo-jelenség kapcsán. Mindent figyelembe véve a legjobb módszernek a placebo-jelenséggel kapcsolatos általános tájékoztatás, és ezzel párhuzamosan a jelentett panaszok komolyan vétele, adott esetben tüneti kezelése tűnik (pl. Shea, 2006).

Barsky és munkatársai (2002a) kétlépéses gyógyszerfelírási stratégiát javasolnak azon betegek esetében, akiknél (pl. szorongási szint vagy korábbi tapasztalatok) alapján nem-specifikus mellékhatások jelentkezése valószínűsíthető (ld. még Evans és Rogers, 2003). Az első lépésben alacsony (szubterápiás) dózissal érdemes próbálkozni, majd, miután a beteg megszerezte első tapasztalatait az új gyógyszerrel, át lehet térni a terápiás adagolásra. Érdemes megbeszélni a mellékhatásokat kiváltó lehetséges mechanizmusokat is. Mellékhatások jelentkezése esetén egyrészt meg kell próbálni segíteni a betegeket a panaszok elviselésében (mindenképpen ellenjavallt a tünetek bagatellizálása; Evans, 2003; Evans és Rogers, 2003), másrészt pedig fokozottan kell érdeklődni azzal kapcsolatban, hogy elégedett-e az ellátással és egyetért-e a szóban forgó gyógyszer felírásával (Barsky és mtsai, 2002a; Shea, 2006). Mindez egyébként azért is jó megközelítésnek tűnik, mert a panaszok és főként az esetleges élettani változások részben pszichés eredete egyáltalán nem jelenti azt, hogy pszichológiai eszközökkel visszafordíthatóak lennének. Mivel a betegségek okozta szenvedés egyébként is nem kis részben azok szubjektív reprezentációnak függvénye, a kezelés során az orvosi szempontok mellett a pszichoszociális vonatkozások átlátása és figyelembe vétele is fontos volna.

Úgy tűnik, hogy a placebo-jelenség (a placeboval ellentétben) eleve meglehetősen kevésbé ismert, egy felmérés szerint mindössze a betegek 23%-a és a nők 24%-a tudta, hogy létezik ilyesmi (Berthelot és mtsai, 2001), és talán éppen ez lehet a probléma egyik oka. Egészségesen



nyilvánvalóan mindenki jóval nyitottabb a tájékoztatással kapcsolatosan, mint betegen, főképpen akkor, ha ez a tájékoztatás a fokozott felelősségvállalással kapcsolatos (Spiegel, 1997).

Komoly egészségi következményei lehetnek egyébként annak is, ha a tájékoztatás miatt a másik irányba billennek át a betegek, és súlyos betegségekre utaló tüneteket bagatellizálnak el (minimalizáció; Barsky, 1979). Mint azt Kunda találóan megjegyzi (1990): a pozitív illúziók valóban fontosak a boldog és hosszú élet szempontjából, ám csak akkor, ha nem közvetlen akcióval kapcsolatosak. Végző soron a betegségeket kísérő tünetek adaptívak és cselekvésre szólítanak fel. Számos népbetegség (hipertónia, diabétesz mellitusz vagy éppen a legtöbb rosszindulatú daganat) esetén éppen az a probléma, hogy észlelhető tünetek túlságosan későn, már visszafordíthatatlan elváltozásokat követően jelennek meg.

### **1.2.3.3. A nem-specifikus tünetek keletkezésének vizsgálata**

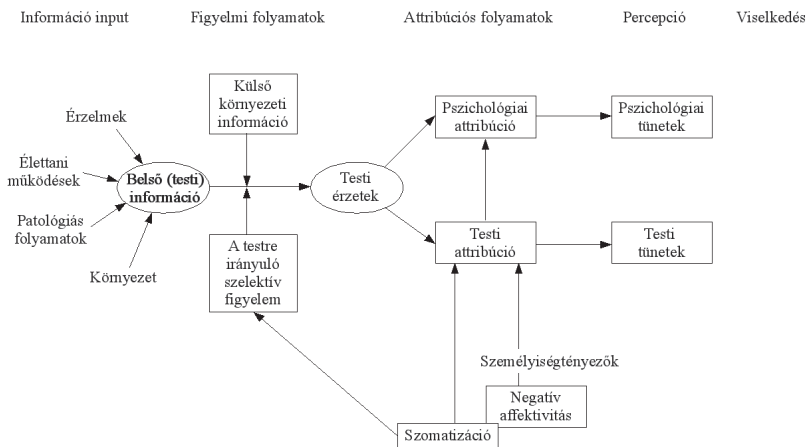
Ahogy azt már láttuk (*1.1.3. szakasz*), a placebo-jelenség vizsgálatát erősen megnehezítik a betegek tájékoztatásával és védelmével kapcsolatos etikai megfontolások. Beteg embereken kísérletezni értelemszerűen csak nagyon szigorú szabályok betartásával szabad, hiszen ilyenkor a gyógyítás szempontjának előnyt kell élveznie a kutatással szemben. Mindez a nocebo vonatkozásában fordítva vetődik fel: szabad-e egészséges (vagy ráadásul eleve beteg) személyeken többé vagy kevésbé kellemetlen tüneteket indukálni (Benedetti, 2009), illetve hogyan lehet megakadályozni azt, hogy e tünetek önálló életet kezdjenek élni, vagyis tartósan megmaradjanak?

Általánosan elfogadott irányelvek ebben a kérdésben nem léteznek, a kutatási gyakorlatban betegmintán inkább leíró jellegű vizsgálatokat (pl. a jelentkező tünetek monitorozása) szokás végezni. Egészséges személyeken végzett kísérletek esetében pedig mindenképpen figyelni kell arra, hogy egyrészt eleve hangsúlyozzuk az indukált tünetek átmeneti és enyhe jellegét, másrészt a kísérlet lezárulását követően megfelelő tájékoztatást, és szükség esetén orvosi és/vagy pszichológiai segítséget kapjanak a résztvevők.

## I.2.4. Személyiségváltozók a nocebo-hatásban

### I.2.4.1. Bevezető

A tünetek percepciója szükségszerűen aktív folyamat, amit korábbi tapasztalataink, elvárásaink és kognitív sémáink is befolyásolnak (Pennebaker, 1982; Cioffi, 1991; Barsky, Borus, 1999). Gijbers Van Wijk és munkatársai (1996) az ismert tényezőket megkérdéselték egy modellben összegezni (I.5. Ábra).



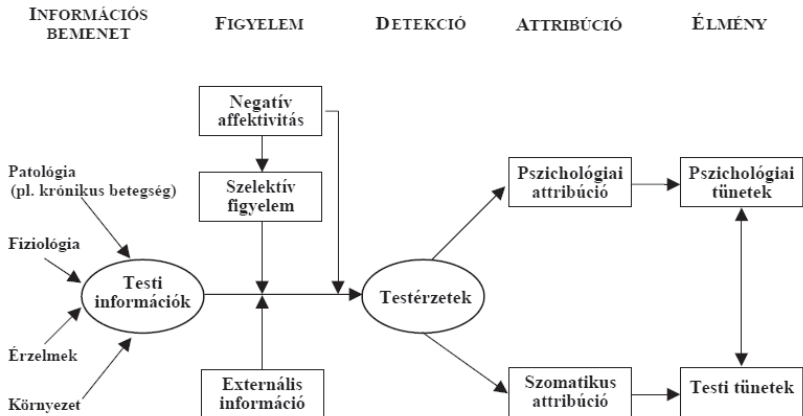
I.5. Ábra. Gijbers Van Wijk és munkatársai (1996) tünetpercepció modellje

Modelljünkben a tünetbeszámoló háttértényezőit három nagy csoportra osztották, ezek a következők.

**1. A figyelem iránya:** a kívülről (exterocepció) jövő nagy mennyiségű információ kifelé fordítja és eltereli a figyelmet belső történésekről, míg a külső információszegénység kedvez a belső testi-lelki folyamatok monitorozásának (I.2.1.9. szakasz). A figyelem irányultságának tekintetében stabil különbségek is megfigyelhetők az egyének között (I.2.4.4., I.2.4.5. szakasz). A testi folyamatokra irányuló fokozott figyelem hatására a tudatba kerülhetnek és/vagy felerősödhetnek az egészséges testi működés vagy testi változások egyébként nem észlelt jelei is, ami a további folyamatok „nyersanyagát” adja. Számos szerző (pl. Schmidt és mtsai, 1996; Brown, 2006) hangsúlyozza azt is, hogy tünetészlelés viszcero-szenzoros input híján is lehetséges (részletesebben ld. a II.5.1. szakaszban).

**2. Attribúciós stílus:** az észlelt tünetek további „sorsát” az határozza meg, hogy milyen oknak tulajdonítjuk őket (tünetattribúció). Robbins és Kirmayer modellje (1991) a tünetattribúció három lehetőségét: testi (szomatikus), környezeti és pszichológiai irányú oktulajdonítást különít el (részletesebben ld. Rózsa, Kő, 2007). A tüneteknek tulajdonított okok részben meghatározzák a további viselkedést, másrészt további hatással lehetnek a tünetekkel kapcsolatos amplifikációs/redukciós folyamatokra is (Barsky, 1979; Barsky és Borus, 1999). Kirmayer és munkatársai áttekintése (1994) szerint a tünetamplifikáció elsősorban a szomatikus attribúciós stílussal lehet kapcsolatban.

**3. Egyes,** leginkább a tünetképzéssel kapcsolatba hozható **személyiségvonások.** Gijsbers Van Wijk és munkatársai itt a negatív affektivitást és a szomatizációs hajlamot sorolják fel, de azóta néhány más, a tünetbeszámolóban potenciálisan szerepet játszó diszpozícióra is fény derült (pl. optimizmus, abszorpció, ld. később).



*1.6. Ábra. Kolk és munkatársai 2003-as egyszerűsített tünetpercepció modellje (Rózsa és Kő, 2007 alapján)*

A tünetpercepció modellét Kolk és munkatársai (2003) tovább finomították (1.6. Ábra), ám a személyiséggel kapcsolatos háttértényezőket némileg elhanyagolták, pontosabban a negatív affektivitás fogalma alá vonták össze. Mint azt a következőkben látni fogjuk, ez az összevonás abból a szempontból jogosnak tekinthető, hogy számos diszpozíció valóban kötődik a negatív affektivitáshoz, ám ezek emellett további, önálló jelentést is hordoznak (pl. optimizmus, szomatoszenzoros amplifikáció). A továbbiakban a felsorolt személyiségjellemzőket vesszük sorra kissé részletesebben.

#### **I.2.4.2. Nem, életkor és kulturális különbségek**

Nem tartozik ugyan a szenélyiségtényezők kategóriájába, de mégis beszélni kell egyes szociodemográfiai jellemzők és a nocebo-jelenség összefüggéséről. Ellentétben a placebo-reaktivitással (*II.1.4.4. szakasz*), a nocebo-válaszkészség (és pl. a tünetbeszámolók) tekintetében a legtöbb vizsgálati eredmény a nők fokozott érintettségét mutatta ki (pl. Green, 1962, 1964; Rickels, 1965; Spriet és mtsai, 1977; Pennebaker, 1994; Ströhle, 2000; Passalacqua és mtsai, 2002; Liccardi és mtsai, 2004). A különbségek szignifikánsak, de nem egetverők: Casper és munkatársai vizsgálatában (2001) a nők 38,5%-a és a férfiak 30,1%-a jelentett legalább egyféle tünetet. Gisjbers Van Wijk és munkatársai szerint (1996) a jelenség több okra vezethető vissza: egyrészt a nők biológiai alapon is több tünetet produkálnak és észlelnek (menstruációs ciklus változásai, terhesség, stb.), másrészt a nemi szerepből adódó elvárások is inkább kedveznek a tünetek megfigyelésének, illetve az azokról való beszámolásnak. Tünetbeszámolók esetében egyébként a nők sokszor csak retrospektív helyzetben számolnak be több tünetről, a pillanatnyilag észlelt tünetek monitorozása esetén a nemi különbség eltűnik (Pennebaker, 1982). Érdekeség, hogy a nocebo vonatkozásában a nők inkább a saját tapasztalatból tanulnak, míg a férfiakra erősebb hatást gyakorol a verbális szuggesztíó (Klosterhafen és mtsai, 2009).

Nem ennyire egyértelmű, de eléggé meggyőző a panaszok száma és az életkor közötti pozitív kapcsolat (Green, 1964; Spriet és mtsai, 1977) is. A panaszok (és a betegségek) kulturálisan determinált voltát ismerve erősen valószínűsíthető, ám tudomásunk szerint (talán a fájdalom kivételével) empirikusan egyáltalán nem kutatott a kulturális különbségek megléte (Balant és Balant-Gorgia, 2000).

#### **I.2.4.3. A negatív affektivitás és korrelátumai**

Knowles és Lucas 1960-ban tünetbeszámolón alapuló, a csoportos és a magányos helyzetet összehasonlító kísérletes placebo-vizsgálatot tervezett. Csoportos kitöltés esetén a nocebo-válasz erősen korrelált ( $r = 0,74$ ) a neuroticizmussal (MPI), míg magányos helyzetben inkább az extraverzióval állt kapcsolatban ( $r = 0,63$ ; bár ez utóbbi kapcsolat nem minden esetben volt egyértelmű). Mint azt a szerzők is megjegyzik, egy kórházi osztályon pl. így nagyon könnyen, mintegy járványszerűen elterjedhetnek egyes gyógyszer mellékhatások, első körben a magasabb neuroticizmussal jellemezhető betegek körében.

A negatív affektivitás (emocionális labilitás, neuroticizmus) és a tünetbeszámolók közötti szoros kapcsolat régóta ismert: a fokozott neuroticizmus több észlelt testi tünettől jár együtt (van der Kolk és mtsai, 2003), ezeket azonban inkább a testtel kapcsolatos aggodalmak hatásának,

semmint betegségek okának lehet tekinteni (Costa és McCrae, 1985; Barsky és mtsai, 1988). Emiatt egy-egy betegség diagnózisa során nemcsak az észlelt (szubjektív) és a funkcionális (objektív) állapotot, hanem az emocionális labilitás mértékét is figyelembe kellene venni (Wolinsky és mtsai, 1984). A negatív affektivitás rendszerint együttjár a szubjektíven értékelt egészségi állapottal, a kettő közötti kapcsolatot biztosíthatja többek között a fokozott fájdalomérzékenység, a folyamatos belső keresés vagy a befelé irányuló fokozott figyelem is (Watson és Pennebaker, 1989; Cioffi, 1991). Érdekes, hogy a szubjektív egészségi állapot rendszerint jól korrelál az objektív egészségi állapottal is, ugyanakkor a negatív affektivitás és az objektív egészségi állapot között rendszerint nem találunk szignifikáns kapcsolatot (Tessler és Mechanic, 1978). Mint azt Costa és McCrae megjegyzi (1987), a neuroticizmus és a fokozott tünetszlelés együttjárása nem feltétlenül jelent oki kapcsolatot: minden bizonnyal itt is cirkuláris oksággal kell számolni, esetleg egy harmadik változó is lehet a háttérben.

A tünetképzéssel kapcsolatos vizsgálatokban a negatív affektivitás vagy a vonásszorongás rendszerint kontrolláló változóként szerepel. Emellett fény derült többek között a hosztilitás (Davis és mtsai, 1967), az A-típusú személyiség (Drici és mtsai, 1995), valamint a fájdalomtól való szorongás (Staats és mtsai, 2001) és a tünetképzés közötti kapcsolatra is. Davis és munkatársai (1995) pedig egy klinikai gyógyszervizsgálat során kifejezetten a placebo-mellékhatások száma és a neuroticizmus közötti kapcsolatot mutatták ki.

#### **1.2.4.4. Introspekció, befelé forduló figyelem**

A nocebo-reakcióban szerepet játszó személyiségváltozók egy másik csoportját alkotják azok a konstruktumok (*1.2.1.4. szakasz*), amelyek a testi folyamatok fokozott észrevételére és/vagy felerősítésére való hajlamot próbálják megragadni, ilyen pl. testi tudatosság (Joyce, 1959; McNair és mtsai, 1979), a tünetszámoló-pontszám (Pennebaker, 1982), a szelf-fókusz (Carver és Scheier, 1981), tágabb értelemben akár a represszió-szenzitizáció (Byrne és mtsai, 1968), valamint az augmentáció-redukció dimenzió is (Petrie, 1967; Von Knorring és mtsai, 1978).

Mindezek közül talán a legismertebb a Személyes Éntudatosság (Fenigstein és mtsai, 1975). A nagyobb fokú személyes éntudatossággal bíró vagy a személyes éntudatosítás állapotában levő személyek esetében „az önmagunk személyes aspektusaira irányuló figyelem a testi ingerek, a fizikai ingerek, a hangulatok, motívumok és az önértékelés érzelmi töltésének intenzívebbé válásához vezet” (Buss, (1980) 2003, p. 197). A belső állapotok felerősítésének tendenciáját sikerült kísérletes úton is igazolni (pl. Miller és mtsai, 1981), az azonban korántsem egyértelmű, hogy mi az, amit ilyenkor felerősítünk: a valós szenzoros bejövő információ vagy a

pillanatnyilag a tudatban található tünetek (részletesebben ld. a szomatoszenzoros amplifikációnál)?

Az introverzió-extraverzió arousal-alapú elméletei (Eysenck, 1967; Hanback és Revelle, 1978) szerint az introvertáltak eleve magas kérgi aktivitású szintjük miatt az extraveráltaknál kevésbé keresik a külső aktiváló ingereket. Mindez egyben magasabb perceptuális szenzitivitást is jelent, a fájdalom és a nagy intenzitású ingerek esetében pl. alacsonyabb küszöbszintet és kisebb toleranciát (Hanback, Revelle, 1978).

S végül ide tartoznak a viscerális percepciót mérő mérőeszközök is, pl. a Mandler és munkatársainak Zsigeri Percepció Kérdőíve (*Autonomic Perception Questionnaire*; 1958), a Testi Percepció Kérdőív (*Somatic Perception Questionnaire*, Stern és Higgins, 1969), a Meadow és munkatársai által kifejlesztett kérdőív (*Perceived Somatic Response Inventory*, 1978), Main 13 tétéles, elsősorban krónikus fájdalombeteg vizsgálatára kidolgozott mérőeszköz (*Modified Somatic Perception Questionnaire - MSPQ*, 1983) vagy az *Autonomic Nervous System Response Inventory* (Waters és mtsai, 1984).

Számos szerző (pl. Shields és mtsai, 1989; Mehling és mtsai, 2009) különbséget tesz az egészséges és a patológiás testi folyamatokra irányuló figyelem között, és az előbbi csoporton belül is megkülönbözteti az érzelmekkel kapcsolatos (pl. a szorongás zsigeri korrelátumai) és az ezektől független folyamatok észlelését. Shields és munkatársai (1989) azon az alapon kritizálják a korábbi kérdőíveket, hogy vegyesen tartalmazzák a különböző típusú tétéleket, ami érvelésük szerint egyértelmű koncepcionális hiba. Az általuk kidolgozott Testi Tudatosság Kérdőív (*Body Awareness Questionnaire - BAQ*) kizárólag a nem emócióhoz kötött, normális testi folyamatokra (pl. ritmusok, működésbeli változások észlelése, stb.) kérdez rá.

Mehling és munkatársai friss tanulmányukban (2009) a testi tudatosság (*body awareness*) valamilyen aspektusának mérésére kidolgozott mérőeszközök összehasonlító elemzését végezték el. A szakirodalomban fellelhető több tucatnyi skála közül tartalmi alapon mindössze 12 mérte tisztán az egészséges működéssel kapcsolatos folyamatokat. Ezek közül is négy bizonyult pszichometriai szempontból érvényesnek és csupán kettő megbízhatónak (A Testi Tudatosság Kérdőív *Személyes Éntudatosság* alskálája, valamint a Shields-féle *Testi Tudatosság Kérdőív*, mindkettőt ld. fent). A szerzők kiemelik azt, hogy maga a testi tudatosság is meglehetősen lazán definiált fogalom, a legtöbb szerző nem ugyanazt érti alatta.

#### I.2.4.5. Szomatoszenzoros amplifikáció (SSA)

A két fenti változóhalmaz egyfajta sajátos „metszeteként” fogható fel a szomatoszenzoros amplifikáció konstruktuma (Barsky, 1979; részletesebben: Köteles és Bárdos, 2009e; Köteles és mtsai, 2009b). Mindezt (a negatív affektivitással való közepes vagy erős korreláción kívül, ld. később) Mehling és munkatársai elemzése is alátámasztja: tartalmi értékelésük szerint a skála 10 tételéből 6 kapcsolatba hozható a szorongás testi korrelátumaival, és mindössze 3 tekinthető „tisztán” a testi tudatosságot mérő kérdésnek. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skálát (*Somatosensory Amplification Scale, SSAS*) Arthur Barsky és munkatársai fejlesztették ki az 1980-as évek második felében (Barsky és mtsai, 1988; Barsky és Wyshak, 1990). Az eredeti definíció szerint a szomatoszenzoros amplifikáció a testi érzetek intenzívként, károsként és zavaróként való megélésének tendenciáját jelzi („*somatosensory amplification refers to the tendency to experience somatic sensation as intense, noxious, and disturbing*”, Barsky és mtsai, 1988, p. 510). A tételek többsége tudatosan nem patológiás folyamatokra vagy betegségekkel kapcsolatos érzetekre kérdez rá, mivel a konstruktum megalkotása azon az elméleti megfontoláson alapult, hogy a szomatoszenzoros amplifikáció esetében a korábbi dichotóm (pl. egészséges vs. hipochonder) klinikai megközelítésekkel ellentétben egy olyan kontinuumról van szó, aminek mentén minden ember jellemezhető és ami időben többé-kevésbé stabil (vonás-jellegű). Emellett (pl. a szorongáshoz hasonlóan) feltételezték azt is, hogy a szomatoszenzoros amplifikáció pillanatnyi erőssége a helyzettől függően is változik (vagyis nemcsak vonás-, hanem állapot-jellegű változó is lehet; Barsky és mtsai, 1988), ez utóbbi mérésére azonban nem készült külön mérőeszköz.

A szomatoszenzoros amplifikáció mögött meghúzódó mechanizmusokat elméleti alapon három fő komponensre vezették vissza (Barsky, 1992), ezek (1) a hipervigilancia vagy fokozott testi fókusz, (2) az átmeneti jellegű és/vagy gyenge testi érzetek kizselektálása és az ezekre való koncentráció, valamint (3) az érzeteket felerősítő kognitív-érzelmi reakció. A szerzők elképzelése szerint az amplifikátorok (1) a normális zsigeri működéssel járó érzeteket, (2) az érzelmek élettani korrelátumait, (3) a nem jelentős, átmeneti jellegű testi érzeteket, valamint (4) a súlyos betegségek tüneteit egyaránt hajlamosak felerősíteni. Ennek alapján a skála és maga a konstruktum nagyon ígéretesnek tűnt többek között a hipochondriázis és a szomatizációs zavarok patomechanizmusának magyarázatában is (Barsky és Wyshak, 1990; Barsky és mtsai, 1990; Barsky, 1992; Nakao és Barsky, 2007).

A későbbi vizsgálatokból viszont egyre inkább az derült ki, hogy nincs szó a testi/viszcerális érzetek alacsony (szenzáció-) szintű felerősítéséről (Nakao és mtsai, 2007), sőt, a magas amplifikáció-pontszámmal jellemezhető személyek sokszor egyértelműen rosszabbul

teljesítenek pl. szívdobogás-detekció vagy taktilis ingerek detekciója esetén (Barsky és mtsai, 1994; Mailloux és Brener, 2002; Brown és mtsai, 2007). A mai elképzelések szerint a szomatoszenzoros amplifikáció inkább a tudatossá váló tünetek felerősítésével kapcsolatos (vagyis *percepció*s típusú) folyamatokat takar (egyreszről *speciális kognitív torzításról* beszélnek; Mailloux és Brener, 2002), ami egyrészt a perifériás inputra adott fokozott kognitív-emocionális reakcióban, másrészt akár perifériás bemenet nélküli tünetképzésben (*elvárás-hatás*) nyilvánul meg (Schmidt és mtsai, 1994). Mindezek alapján az SSA és a nocebo hatás közötti kapcsolat meglehetősen valószínűnek tűnik (Barsky és Borus, 1999; Barsky és mtsai, 1999; Barsky és mtsai, 2002).

Mint azt már említettük, az SSAS pontszám szinte minden vizsgálatban (pl. Barsky és mtsai, 1988; Wise és Mann, 1994; Spinhoven és van der Does, 1997; Aronson és mtsai, 2001) közepes mértékű együttjárást mutat a negatív affektivitás indikátoraival (szorongás, depresszió), ám egyértelműen több azoknál: a kimeneti változóként az észlelt tüneteket használó többváltozós regressziós elemzésekben rendszerint a szorongás- és depresszió-pontszámok kontrollálása után is szignifikáns prediktor marad (pl. Barsky és mtsai, 1990; Sayer és mtsai, 2003).

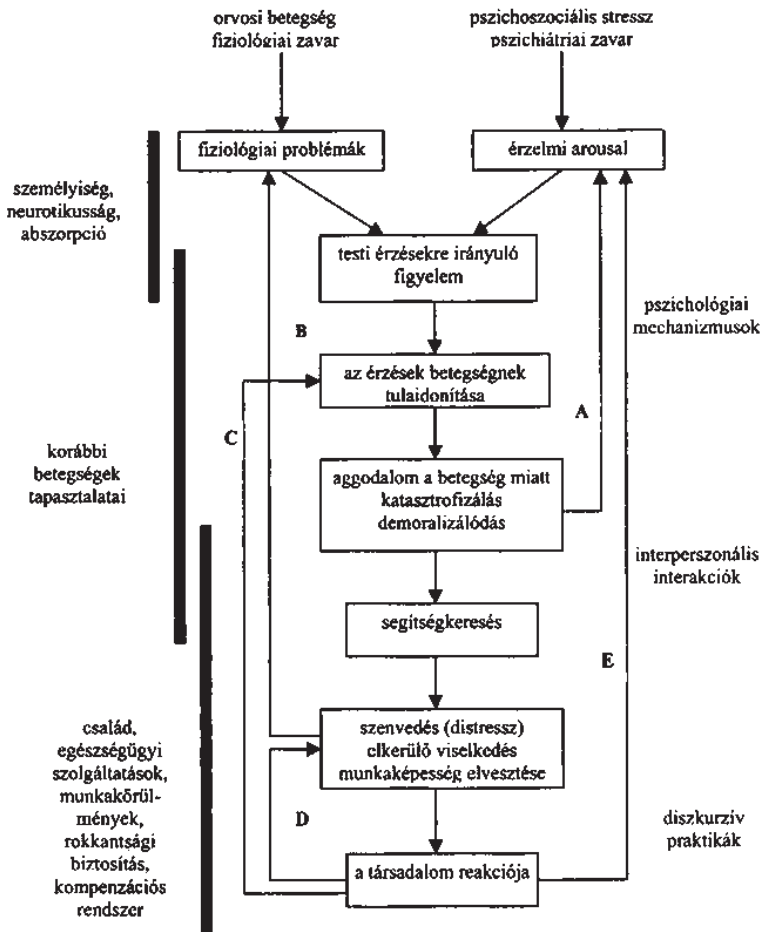
#### **I.2.4.6. Szomatizációs hajlam**

Szomatizációnak hívjuk az érzelmi diszfória testi tünetekként való kifejezését (Lipowski, 1988). Egyes szerzők a fogalom helyett az orvosilag megmagyarázatlan testi tünetek fogalmát javasolják (Spinhoven és van der Does, 1997), és a jelenség multikauzális eredetét hangsúlyozzák (magáról a jelenségréől, a definíciós és diagnosztikai problémákról ld. Kulcsár és Rózsa, 2004). Kirmayer és Young (1998) a szomatizáció jelenségét biopszichoszociális szemléletben értelmezni próbáló integratív modellt alkotott meg (*I.7. Ábra*)

Mint azt már a definícióból is sejteni lehet, a szomatizációs hajlam szintén szoros kapcsolatban áll a negatív affektivitással (Lipowsky, 1988; Uhlenhuth és mtsai, 1998) és valamennyire a szomatoszenzoros amplifikációval is. Spinhoven és van der Does (1997) 673 pszichiátriai betegen vizsgálta a szomatoszenzoros amplifikáció potenciális magyarázó szerepét a szomatizáció vonatkozásában, és azt találta, hogy bár a kapcsolat a depresszió és a szorongás kontrollálása után is megmarad, önmagában nem magyarázza elég jól a szomatizáció-pontszámot. Konklúziójuk szerint a szomatizáció sokkal inkább a szorongás szomatikus megélésének, semmint az amplifikációs folyamat termékének tekinthető.

Összességében tehát úgy tűnik, hogy a nem feltétlenül klinikai értelemben vett, inkább vonás-jellegűként definiált szomatizációs hajlamnak önállóan is szerepe lehet a nocebo-reakcióban, és erre némi empirikus bizonyítékkal is rendelkezünk (Barsky és mtsai, 1999).





1.7. Ábra. Kirmayer és Young (1998) szomatizációs modellje  
(Kulcsár, Rózsa és Kökönyei, 2004 alapján)

#### **I.2.4.7. Diszpozicionális optimizmus**

A diszpozicionális optimizmusról, mint az események kedvező jövőbeli kimenetére vonatkozó generalizált elvárásról már esett szó a placebo-reakció személyiség-háttérének kapcsán (*I.1.4.9. szakasz*). Geers és munkatársai vizsgálatában (2005) optimista és pesszimista (a LOT-R skálán magas, ill. alacsony pontszámot elérő) résztvevők enyhe mellékhatásokat okozó szernek beállított placebo-tablettát (vagyis nocebót) kaptak. A vizsgált időszakban tapasztalt kellemetlen tünetek száma a pesszimisták körében valóban szignifikánsan nagyobb volt, mint az optimistáknál. Így ebben az elegáns kísérletben bizonyították az optimizmus ellentétéként definiált pesszimizmus lehetséges szerepét a nocebo-hatások kialakulásában, ám úgy tűnik, hogy az optimizmus szintén nem választható el egyértelműen a neuroticizmustól (Szondy, 2006).

#### **I.2.4.8. Abszorpció**

Az abszorpció a szenzoros (szagok, hangok, képek, stb.) vagy misztikus élményekbe való belemerülés, illetve a módosult tudatállapotokba való kerülés hajlamát jelenti (Tellegen & Atkinson, 1974). Közeli kapcsolatban áll többek között a tapasztalatokra való nyitottsággal, a szuggesztibilitással, az imaginációs képességgel, a fantáziálással, valamint a disszociáció jelenségével is (Withhöft és mtsai, 2008). Az abszorpció tehát elméleti alapon a nocebo-jelenséggel potenciálisan kapcsolatban álló személyiségvonás, sőt, Barsky és munkatársai (1999) egy reumatoid artritiszes betegeken végzett elővizsgálatban sikeresen demonstrálták is a kapcsolatot. Emellett egy rokon témakör, az orvosilag megmagyarázatlan tünetek (*Medically Unexplained Symptoms, MUS*) rizikófaktorának is tartják (Withhöft és mtsai, 2008). Bailer és munkatársai (2008) az idiopátiás környezeti intolerancia (*Idiopathic Environmental Intolerance, IEI*), korábbi nevén többszörös kémiai szenzitivitás (*Multiple Chemical Sensitivity, MCS*) vonatkozásában longitudinális vizsgálatban mutatták ki azt, hogy a magasabb abszorpció-pontszám alapján jól elkülöníthetők az IEI-betegek a szomatiform zavaroktól szenvedőktől, illetve az egészséges kontrollcsoporttól is. Elméletük szerint az abszorpció egyrészt fokozza az IEI-vel kapcsolatos meggyőződések átvételére (szuggesztióra) való hajlamot, másrészt a kognitív-imaginatív reprezentációk felerősítésével a nem specifikus tünetek és a vélt kiváltó okok összekapcsolását (klasszikus kondicionálás) is. Másképpen megfogalmazva, az abszorpció hajlam felerősíti a már korábban sokat emlegetett attribúciós hibát, így egyfajta sérülékenységi faktornak tekinthető (Bailer és mtsai, 2008). Watten és munkatársai (1997) vizsgálatában az abszorpció pozitívan (bár csak gyengén) korrelált a szubjektív tünetekkel. Mindezek alapján erős a gyanú, hogy az abszorpció hajlam szerepet kaphat a nocebo-jelenségek kialakulásában is.

#### I.2.4.9. Összefoglalás

Az eddig elmondottak alapján nyilvánvalónak tűnik az, hogy bizonyos személyek fokozottan hajlamosak a placebo-reakcióra, vagyis nem-specifikus tünetek és nem-specifikus gyógyszer mellékhatások produkálására. Jelenlegi tudásunk szerint három-négy olyan személyiségváltozó-csoport van, ami hajlamosíthat a placebo-reakcióra. A legfontosabb és egyben a legátfogóbb a negatív affektivitás (vagy az ennek legfontosabb megjelenési formájaként számon tartott *vonásszorongás*), emellett a *somatoszenzoros amplifikáció* (ami egyben az introspekcióval, a belső folyamatok fokozott mértékű észlelésével is kapcsolatban áll), a *diszpozicionális optimizmus* és a *somatizációs hajlam* szerepét érdemes kiemelni. Mivel jelen dolgozat empirikus részének egyik célja éppen a placebo-reaktivitás személyiség-háttérének vizsgálata volt, a vizsgálat sorozat első lépésében (a Somatoszenzoros Amplifikáció Skála kérdőív validálása során) e változók egymással való kapcsolatát kíséreltük meg tisztázni. A felsorolt változók hatását a további vizsgálatok mindegyikében vizsgáltuk.

## **I.2.5. A gyógyszerek érzékszervi tulajdonságainak szerepe a nocebo-hatásban**

Ahogy az az *I.1.5. szakaszban* láhattuk, viszonylag sok és sokféle vizsgálat született a gyógyszerek érzékszervi tulajdonságai és a placebo-hatás vonatkozásában. Sajnos, mindez a nocebo-jelenség kapcsán nem mondható el. A tulajdonságok korábban használt felosztását követve, egyáltalán nincsenek adataink például a presztízzsel és a gyógyszerformák közötti esetleges különbségekkel (pl. injekció vs. tabletták) kapcsolatban.

### **I.2.5.1. Adagolás**

A nagyobb adag erősebb placebo-hatást váltott ki számos vizsgálatban (*I.1.5.6. szakasz*) és ugyanez igaz a nem-specifikus mellékhatásokra is. Mindez egyáltalán nem meglepő, hiszen a hatások és a mellékhatások szétválasztása meglehetősen önkényes, erősen függ többek között a kezelni kívánt állapottól is (Köteles és Bárdos, 2009b). Gruber korábban már említett vizsgálatában (1956) a placebo-altató kétszeres adagja csaknem kétszeresen hatásosabbnak bizonyult ugyan, ám a mellékhatások száma is megnőtt. Hasonló jelenséget írt le a placebo-mellékhatások vonatkozásában Green (1962), illetve Pogge és Coates (1962, idézi Honigfeld, 1964) is.

### **I.2.5.2. Íz**

Baker és Thorpe (1957) megjegyzi azt, hogy a gyógyszerek eltérő íze különböző hatásokat és mellékhatásokat válthat ki és ezért a klinikai hatásvizsgálatok során érdemes lenne odafigyelni többek között az ízbeli különbségekre is. Glaser és Whittow (1953) ugyanakkor vizsgálatában nem talált különbséget az édes ízű fehér és a keserű piros placebo-kapszula által kiváltott mellékhatásokban.

### **I.2.5.3. Alak, méret**

Saját vizsgálatunkban (Köteles és Bárdos, 2007b) a legnagyobb méretű, oblong formájú tabletták a mellékhatások vonatkozásában ugyanúgy erősebb elvárásokat indukáltak, mint a gyógyhatások kapcsán. Különösen igaz volt ez az emésztőszervekhez kapcsolódó mellékhatások esetében.

#### **I.2.5.4. Szín**

A korai vizsgálatokban rendszerint nem találtak különbséget (Glaser és Whittow, 1953; Gowdey és mtsai, 1967; Shapira és mtsai, 1970; Cattaneo és mtsai, 1970) a különböző kinézetű placebok által kiváltott mellékhatások (nocebo-hatások) tekintetében. Saját egyetemista mintán végzett elvárás-vizsgálatunkban (Köteles és Bárdos, 2007b; ld. *I.1.5.7. szakasz*) nemcsak hatásokra, hanem mellékhatásokra is rákérdeztünk. Az eredmények szerint a piros színhez a gyomorégés, a szívdobogásérzés (palpitáció) és a hipertónia, a fehérhez a szellemi tompaság, álmoság, míg a sárgához a túlzott élénkség kapcsolódott. Összességében tehát a mellékhatás-elvárások tekintetében is beigazolódott az, amit a placebo vonatkozásában már leírtunk (*I.1.5.9. szakasz*): a meleg színek aktiváló, míg a hideg színek és a fehér inkább nyugtató típusú hatás-elvárásokat keltenek.

#### **I.2.5.5. Egyéb megfontolások**

Nem feltétlenül tartozik a nocebo témaköréhez, de érdemes megemlíteni azt, hogy a hasonló külalakú gyógyszerek esetében fokozott az összetévesztésből fakadó balesetek és mérgezések veszélye (Sallis és Buckalew, 1984; Crooks, 1983). Overgaard és munkatársai vizsgálatában (2001) a napi 10 tablettánál többet szedő betegek a színes tablettákat kedvelték jobban, valószínűleg éppen a jobb megkülönböztethetőség miatt. Már az 1950-es években kidertült az, hogy a gyerekek (1-8 évesek) bizonyos színű tablettákat (elsősorban a bibort és a rózsaszínt) preferálnak, s ez akár mérgezések forrása is lehet (Jolly és Forest, 1958).

Ugyanígy említésre méltó a már tárgyalt (*I.1.5.11.*) compliance-témakör is. Ha egy adott gyógyszer várt és valós külalakja között diszkrepancia kedvezőtlen hatást gyakorol a terápia előírások betartására (vagyis a beteg ritkábban vagy egyáltalán nem hajlandó beszedni a „gyanúsnak tűnő” szert), akkor végeredményben itt is a hatásosságot rontó tényezőről van szó.

#### **I.2.5.6. Összefoglalás**

Mint azt láthattuk, nagyon szegényes és egyben ellentmondó az irodalom a gyógyszerek külső tulajdonságai által kiváltott mellékhatások tekintetében. Nem túl sokat, szinte semmit nem tudunk sem a kiváltott mellékhatás-elvárásokról, és még kevesebbet az esetlegesen indukált tünetekről. Éppen ezért jelen dolgozat empirikus részének másik célja (a háttérben meghúzódó személyiségváltozók vizsgálata mellett) éppen a gyógyszer színe, alakja és mérete, valamint az elvárt mellékhatások közötti kapcsolat vizsgálata.

### **I.3. Placebo- és nocebo-hatás – evolúciós perspektívából**

A placebo-jelenség ismertetése kapcsán bizonyos szempontból nyitott maradt az okokat firtató kérdéskör. A miértekre mindig több szinten lehet választ keresni, s úgy tűnik, hogy míg a háttérben zajló pszichológiai és biológiai-biokémiai mechanizmusok kutatása intenzíven folyik, jóval kevesebb figyelem fordul egy absztraktabb szintre: nevezetesen az evolúció szintjére (Humphrey, 2002). Ráadásul az evolúciós szempontból feltehető kérdések is sokrétűek: adaptív-e egyáltalán a placebo-hatás? Ha igen, akkor megjelenéséért közvetlenül rá irányuló szelekciós hatások felelősek-e, vagy más jegyek szerencsés kombinációjaként alakulhatott ki? Ha igen, akkor melyek lehettek ezek a jegyek?

Ezek a kérdések nem igazán választhatók el egymástól. Áttekintésünk első részében sorra vesszük a kérdést megválaszolni próbáló eddigi megközelítéseket, majd a korábbi munkák kritikáján keresztül megpróbálunk egy lépéssel tovább haladni. A kérdést részletesebben összefoglaló cikkünkben tárgyaljuk (Köteles és Bárdos, 2007a).

#### **I.3.1. Placebo és evolúció - elméletek**

Az utóbbi években az evolúciós pszichológia egyre népszerűbb lett, számos összefoglaló kötet látott napvilágot, s egyben divattá is vált. Ezen felbuzdulva sokan minden különösebb indoklás nélkül, automatikusan evolúciós hátteret tulajdonítanak az általuk tanulmányozott jelenségeknek. Ennek során figyelmen kívül hagyják azt a tényt, hogy egy jelenség pusztá léte korántsem egyértelműen az evolúciós hasznosság vagy adaptivitás bizonyítéka (Piatelli-Palmarini, 1996; Káldy, 2001). Nagyon sokféle oka lehet annak, hogy egy maladaptív tulajdonság fennmarad egy populációban, a kapcsolt öröklődéstől kezdve, a pleiotrópián keresztül egészen az időtényezőig, egy neutrális tulajdonságot hordozó gén pedig minden további nélkül akár terjedhet is.

Ebbe a csapdába a placebo kapcsán több szerző (pl. Zajicek, 1995; Shapiro és Shapiro, 1997, p. 31) is beleesett: fejtegetésükben szinte magától értetődőnek tartják a jelenség adaptív értékét és előnyös voltát, ám meg sem kísérelnek egy konkrét, értékelhető megközelítést vagy modellt alkotni. Ráadásul elfeledkeznek arról is, hogy a placebo-hatás mellett létezik nocebo-hatás is, ami definíció szerint káros. Maga az adaptivitás tehát korántsem olyan egyértelmű, mint azt elsöre gondolnánk, így a kialakulás problémája még élesebben vetődik fel.

Adler és Hammett már 1973-ban (!) előállt egy elmélettel a placebo-hatás evolúciós pszichológiai hátterének tekintetében. Megközelítésükben két elemi humán szükségletet: a *csoport-* és a *rendszerformálás* szükségletét különítették el. Mi is történik akkor, amikor megbetegszünk? Rendszerint segítséget keresünk, ami egyfajta regresszióként, egy kompetens szülőfigurához való fordulásként értelmezhető (*I.1.4.2. szakasz*). Adler és Hammett gondolatmenete szerint mindez szükségszerű következménye a főemlősök és az ember elsősorban tanulásra alapozott evolúciós stratégiájának, ami a születés után még hosszú fejlődési időszakot igényel. Ez az elnyúlt gyermekkor szokatlanul hosszú és alapos törődéssel jár együtt részben a szülő(k), részben az egész csoport részéről, ami így egyrészt hozzájárul a csoporttudat kialakulásához, másrészt mélyen bevési minden egyedbe a segítségkérés, a szülőkhöz vagy a hierarchiában magasabb szinten álló egyedekhez való fordulás lehetőségét is. Mindez persze nem vonatkoztatható automatikusan a gyógyítás kontextusára, s beteg egyed célzott gyógyítására nem is ismerünk példát az állatvilágban (Evans, 2004, p. 110). Ám egyfajta kezdetleges, ember előtti (és evolúciósan magyarázható) motivációs és érzelmi alapját jelentheti annak, amit az ember esetében orvos-beteg kapcsolatnak hívunk. Helman (2003, p. 160) gondolatmenete szerint a placebo-hatás egyenesen a csoporthoz tartozás, a biztonság és az értelem érzésére vezethető vissza, amit az orvos, mint az adott csoport prominens képviselője biztosít.

Míg Adler és Hammett elmélete elsősorban motivációs-érzelmi szempontból alapozhatja meg a placebo-jelenséget, mások a hatásmechanizmust próbálják egységes keretbe foglalni. Több szerző nagyon érdekesen gondolja tovább a főemlősök erős (és nyilvánvalóan adaptív) szociabilitásának következményeit a fájdalom és a fájdalomcsillapítás kapcsán. Patrick Wall (1995) szerint az ember esetében a fájdalom nemcsak szöveti sérülések, hanem társas események következtében is kialakulhat, illetve ezeken keresztül csillapítható. Az ötletet két munkacsoport több szempontból is továbbvezette. Elképzelésük szerint, mivel a főemlősök és az ember esetében a társas kapcsolatok és a csoporthoz tartozás kiemelten fontos szempont és a csoportból való kizárás lényegében a halállal egyenlő (Gruenewald és mtsai, 2004), az ilyesfajta fenyegetések észlelésére különösen hatékony mechanizmusoknak kellett kialakulnia (MacDonald és Leary, 2005). Mint oly sokszor az evolúció során, itt is korábban kifejlődött és jól bevált élettani rendszerek szerepe bővült ki. A társas fenyegetettség előrejelzését a stresszrendszer (HPA-tengely) végzi, míg a társas eredetű veszteségek észlelése a központi fájdalom-apparátus feladata lett. Ez utóbbi esetben a közös magasabb szintű idegrendszeri pályák használata nemcsak azt jelenti, hogy a társas problémák (megaláztatás, kizárás, stb.) a szöveti sérüléssel egyenrangú fájdalmat képesek okozni, hanem azt is, hogy a fizikai eredetű fájdalmat társas úton (pl. társas támogatással) enyhíteni is lehet. Oh (1994) egyenesen úgy

gondolja, hogy a placebo-hatás (amit elsősorban a megfelelő orvos-beteg kapcsolat vált ki) evolúciós előnye egyenesen a HPA-tengely túlzott izgalmanak (ingerlékenységének) kompenzációja lehet, és számos modern szorongásoldó vegyületsoport (pl. a benzodiazepinek) pusztán ezt utánozza vagy erősíti.

Nicolas Humphrey érdekes elméleti biológiai elképzeléssel állt elő (2002), amit megalapozottsága és komplexitása miatt részletesebben is ismertetünk. Humphrey megközelítése szerint a placebo-jelenség hátterében semmi más nem áll, mint a természetes öngyógyító folyamatok dinamikájának magasabb rendű (stratégiai) szabályozása. Egy élőlénynek napról napra döntéseket kell hoznia arról, hogy a - mindig szűkös - erőforrásokat a különböző élettani működések között milyen kompromisszumok (ha úgy tetszik: stratégiák) szerint ossza el. Mindez természetesen nem a szó tudatos értelmében jelent stratégiát, inkább a szelekció során beváltak bizonyult megoldások elterjedésére kell gondolnunk. Egy ilyen, kulcsfontosságú élettani folyamat a regeneráció is: a bonyolultabb felépítésű élőlények bizonyos határok között, elsősorban idegi és hormonális mechanizmusok révén, képesek regenerációs folyamataik intenzitásának szabályozására. Pl. nagy stressz hatására a regenerációs folyamatok időlegesen háttérbe szorulhatnak (kedvezőtlen esetben éppen emiatt következhet be a Selye-féle stresszreakció harmadik szakasza, az összeomlás), amit később egy pihenő időszakban kompenzál a szervezet. Efféle időbeli munkamegosztás egyébként normális körülmények között, a cirkadián ritmus kapcsán is megfigyelhető.

Az elmélet a regenerációs folyamatok vonatkozásában egyébként nem serkentést, hanem folyamatosan fenntartott szuppressziót tételez fel, ami alól ideális körülmények között felszabadul a rendszer, s ami így végső soron serkentésnek tűnik. Mindez élettanilag is ésszerű, s valóban ez a logika érvényesül az emberi szervezet számos szabályozó mechanizmusa esetében.

Humphrey elmélete szerint tehát bizonyos élettani állapotokban a gyors gyógyulás vagy egyszerűen túl költséges lenne, vagy a betegség fenntartása olyan előnyökkel jár, amelyek ellensúlyozzák az ebből adódó hátrányokat. A regenerációs folyamatok felpörgetése ugyanis nemcsak költséges (Owens és Wilson, 1999), hanem meglehetősen időigényes (gondoljunk a specifikus immunválaszra; Evans, 2004, p. 104), sőt adott esetben kockázatos is: kimerülhetnek egyes értékes tartalékok (Humphrey, 2002), a specifikus immunrendszer „csúcsra járatása” pedig egyben az autoimmun reakciók fokozott rizikójával is jár (Raberg és mtsai, 1998). A vérszertartékok szükséges mennyisége a jövő bizonytalanságától függ, vagyis minél pontosabban képes a szervezet megjósolni a (közel)jövő alakulását, annál kevésbé kell tartalékolnia előre nem látható helyzetekre. Így például egy sebesülés vonatkozásában szelekciós előnyt élveznek azok az egyedek, amelyek regenerációs tartalékaikat a jóslás pontosságának szempontjából



optimálisan képesek felhasználni: a túlzott tartalékolás ugyanis feleslegesen elnyújthatja a regenerációt, míg a pazarlás védtelenné tesz újabb vészhelyzet esetén.

Az előrejelzés lehetőségei két nagy csoportra oszthatók: vannak bizonyos általános vagy globális faktorok (ilyen pl. az évszak), amelyeket jórészt örökölten „figyelembe vesz” a szervezet, s léteznek specifikus vagy helyi tényezők, amelyekhez egyénileg alkalmazkodik (tanulással). Ez utóbbi esetben - legalábbis Humphrey elmélete szerint - a regenerációs folyamatokkal való közvetlen kapcsolatot egy specifikusan ilyen és hasonló célokra kialakult érzelm-pár, a *remény/készségbeesés* jelenti. Valóban meglehetősen sok bizonyítékkal rendelkezünk egyébként a remény egészségvédő és gyógyulást segítő hatásáról, pl. különböző típusú áttétes rákos betegek túlélése, légúti fertőzőes megbetegedések vagy a magasvérnyomás-betegség vonatkozásában (összefoglalás: Richman és mtsai, 2005).

Evans (2004) néhány ponton tovább finomítja Humphrey modelljét, és a placebo-hatást az akut fázisú válasz elnyomásával próbálja magyarázni, ám a lényeg változatlan marad: a specifikus immunrendszer drága és nehezen pótolható sejtjeinek védelme, illetve optimális felhasználása. Evans megfogalmazásában a placebo-reakció lényegében nem más, mint az immunkondicionálás egyik alete.

### **I.3.2. A specifititás problémája**

Az eddigieket összegezve azt mondhatjuk, hogy a placebo-hatást evolúciósan magyarázni próbáló elméletek sok szempontból meggyőzőek és jól beilleszthetők a tudományos világkép keretei közé. Ha az orvos „nem-specifikus” hatását a szorongás vagy a stressz csökkenésére vezetjük vissza, akkor a fájdalomcsillapítás mellett nagyon sok, leginkább hormonálisan mediált, szisztémás szintű változást megmagyarázhatunk. Egy közös, korábban már többször említett hátrányuk mégis van a fenti elméleteknek: nem képesek számot adni a placebo-hatás specifitásáról, pl. arról, amikor a fájdalomcsillapító hatás csak az egyik kézen jelentkezik (Voudouris és mtsai, 1989; Montgomery és Kirsch, 1997). A stressz vagy a szorongás csökkenésével ezeket az eredményeket nem lehet megmagyarázni, valami jóval célzottabb, legalább részben központi idegrendszeri mechanizmusra lenne szükségünk. Legalább két ilyen, korábban (I.1.2.4. szakasz) már tárgyalt mechanizmus létezik: az egyik a kondicionálás, a másik az elvárás-hatás. A klasszikus kondicionálás elsősorban külső események összefüggésének, míg az operáns kondicionálás az ok-okozati viszonyok egyfajta primitív, nem tudatos „megértésének” eszköze lehet (Baddeley, 2003, p. 235-236). Végeredményben tehát a kondicionált válaszok valóban a jövővel kapcsolatos egyfajta jóslást tükröznek, ám az ember szintjén ennél jóval kifinomultabb módszerek állnak rendelkezésre: ezeket nevezzük összefoglalóan elvárásoknak.

### I.3.3. Speciálisan humán vonatkozások - tudat és kultúra

Az előző fejezetben többször is tudatos tanulási formákról beszéltünk, ezért érdemes néhány mondat erejéig kitérni a tudat kialakulásának feltételezett evolúciós hajtóerejére. Anélkül, hogy eltévednénk a tudat kutatás nagyon szerteágazó, a tudományfilozófiával is szorosan összefonódó útvesztőjében, annyit mindenképpen kijelenthetünk, hogy sok szerző elmélete megegyezik a tudat funkciójának tekintetében (összefoglalás: Baars és McGovern, 1996). A fejtegetések közös eleme a tudat szenzoros integráló működése, ami a külvilág és az események jóval komplexebb reprezentációjához vezetett (Csányi, 1983, p. 220; 1988), s végső soron az események egyre pontosabb, jobb előrejelzését tette lehetővé - még nem az ember, hanem talán valahol a korai emlősök szintjén (Nicolau és mtsai, 2000). Panksepp (2005) meggyőzően az állati tudatosság és az ún. elsődleges tudatosság (a nyers érzékszervi élmények és belső motivációs-érzelmi állapotok integrációja) evolúciós fontosságát hangsúlyozza. Később a reprezentációba a külvilág mellett a belső környezet és maga a reprezentáció reprezentációja is bekerült (Csányi, 1983; Dawkins, 1986, p. 79-80), és kialakult az éntudat, ami mai tudásunk szerint kizárólag az emberre jellemző (Marton, 1997, 1998). S hogy hogyan kapcsolódik mindez közvetlenül a placebo-hatáshoz? Korábban (I.1.4.17. szakasz) már láttuk azt is, hogy számos elméletalkotó szerint énképünk részét képezi a zsigereknek a tudatos működés számára csak részlegesen hozzáférhető érző és mozgató reprezentációja is (*neuromátrix*). Amikor a rendszer bármilyen okból kibillen a homeosztázisból, akkor e mátrix az, ami „emlékszik” az egészséges állapotra (pontosabban: disszonancia lép fel a jelenlegi állapot miatt) és ami törekszik annak visszaállítására.

Az Adler és Hammett (1973) által leírt két fontos mechanizmus közül még csak az elsőt, a *csoportképzést* tárgyaltuk meg. Most érkeztünk el a második mechanizmushoz, amit a szerzők *rendszerformálásnak* neveztek el. A rendszerformálás szintén a csoportos életmódhoz kötődik, lényege a kialakult szabályok, szokások, hagyományok, jelentések átvétele a csoport működőképességének fenntartása érdekében. Ezeket a kereteket szükségszerűen csak tanulással lehet elsajátítani, és a későbbiekben meghatározzák a világról való gondolkodás kereteit is - vagyis eljutottunk a kultúrához.

Az emberi kultúra kialakulása evolúciósan levezethető ugyan, ám egyben a biológiai evolúciótól való elszakadást is jelenti (pl. Csaba, 1983; Dawkins, 1986, p. 239-251; Eccles, 1991, p. 219-225; Bárdos, 2003, p. 281-284; Bereckei, 1991). A kultúra kialakulásának egyik fő következménye ugyanis éppen a természetes szelekció hatásának tompítása. Mivel a kultúra minőségileg más, mint az evolúció korábbi termékei, az adaptivitás kérdése sem egyértelmű,

pontosabban a biológiai és az egyéni vagy éppen kulturális adaptivitás sokszor ellentétbe kerülhet egymással. A biológiai evolúció szempontjából „*a kultúra néha adaptív, néha maladaptív, néha pedig semleges*” (Richerson és Boyd, 2005, p. 244). Ráadásul, mivel a kultúra erőteljesen átalakítja környezetünket, elképzelhető a különböző kulturális miliókhöz való másodlagos genetikai alkalmazkodás is - és itt bezárul az egyértelmű ok-okozatiságot kereső gondolkodás lehetősége.

Jobban meggondolva, a gyógyszer (vagy az orvos) fogalmának pusztá megértéséhez még egy további, mai ismereteink szerint szintén kizárólagosan emberi tulajdonság: a hatás (és intencionalitás) tulajdonításának készsége szükséges. Az e szakaszban tárgyalt három tényező (éntudat, kultúra, intencionalitás tulajdonítása) szorosan összefügg egymással, egyes elméletek szerint akár egyetlen biológiai adaptációra is visszavezethetők (Tomasello, 2002).

#### **I.3.4. Összegzés és kitekintés**

Foglaljuk röviden össze azt, hogy az eddigiek alapján evolúciós szemszögből miben látjuk a placebo-hatás lényegét! Először is, tipikusan és speciálisan humán jelenségről van szó, aminek szükséges, de nem elégséges feltétele a főemlősök erős szociabilitása és az ebből fakadó társas szükségletei, valamint bármiféle tanulási mechanizmus. További szükséges feltétel a gyógyhatásra, illetve magára a gyógyulásra vonatkozó elvárások készlete, valamint a remény, mint érzelmi komponens megjelenése. Azt is mondhatjuk, hogy e két utóbbi komponens kölcsönhatása energetizálja a gyógyuláshoz vezető élettani és magatartásbeli változásokat, így akár egyfajta motivációnak is nevezhetők (I.1.4.14. szakasz). E változások konkrét irányát elsősorban a gyógyulási folyamathoz kapcsolódó, főleg az orvos által adott szuggesztiók vagy információk határozzák meg, maga a placebo-tabletta pedig egyfajta „tárgyasult szuggesztióként” fogható fel, ami szimbolikusan pótolja az orvost és egyben megerősítést is jelent a gyógyuláshoz vezető úton.

Milyen választ adhatunk mindezek alapján a bevezetőben felvetett kérdésekre? Érzésünk szerint a placebo-jelenség prehumán formájában (immunkondicionálás, szorongás- és stresszcsoökkentés) valóban adaptív, de itt nem önálló adaptációként, hanem más, jóval általánosabban hasznos tulajdonságok (klasszikus kondicionálás, társas életmód, hierarchia, stb.) szerencsés kombinációjaként, szakszóval fogalmazva evolúciós melléktermékeként (Nicolau és mtsai, 2000) felfogható jelenség.

Ennél sokkal fogasabb kérdés a humán placebo-jelenség adaptivitása. A korábbiakban számos, a placebo-hatás mögött látens módon meghúzódó, ám annak kialakulásához mindenképpen szükséges humán adaptációt soroltunk fel (tudat, tudatelmélet). E jelenségek mindegyike biológiailag egyértelműen adaptív, ám adaptivitásuk oka nem a placebo-hatásban való részesedésükben keresendő. Másképpen megfogalmazva, ezen a szinten is sokkal inkább evolúciós melléktermékről (Evans, 2004, p. 98) vagy emergens jelenségről (Humphrey, 2002), semmint valódi adaptációról beszélhetünk.

A placebo-jelenség szempontjából a fenti mechanizmusok csupán eszközök vagy lehetőségek, amelyeket a kultúra irányít és tölt meg tartalommal. Nagyon jól tudjuk, hogy a betegség kategóriái, a szervezet működési modellje, a gyógyító személye, valamint a gyógyuláshoz vezető út leírása mind-mind erősen kultúrafüggő (Helman, 2003). Ha tehát az adaptivitásra biológiai-evolúciós értelemben kérdezzük rá, akkor a válasz szükségképpen e tartalom függvénye: mint utaltunk rá, a placebo mögött álló mechanizmusok káros irányban is működtethetők (nocebo) - az egyed és a faj szemszögéből nézve tehát a placebo-válasz lehet hasznos vagy káros is.

A modern gyógyszerek világában hajlamosak vagyunk elfelejteni azt a tényt, hogy az emberi szervezet nagyfokú öngyógyító kapacitással bír, elhisszük azt, hogy szervezetünknek a gyógyuláshoz minden esetben segítségre van szüksége (ha úgy tetszik, ez is egyfajta nocebo hatás!). Mivel az emberi faj a mainál jóval változékonyabb környezetben alakult ki, ahol az öngyógyító kapacitás teljes kihasználása meglehetősen költséges és kockázatos lett volna, az erőforrások felhasználásának szabályozása eleve meglehetősen konzervatívvá vált, ráadásul a korábbi szabályozó viselkedésminták és kulcsingerek egy részének eltűnésével az aktiváció tovább nehezedett. E kulcsingerek közé tartozhat pl. a társas támogatás, odafigyelés a gyógyító részéről vagy a jó orvos-beteg-kapcsolat is - éppen azok a dolgok, amiket a modern egészségügy válsága kapcsán közhelyszerűen szokás emlegetni. Némi túlzással akár azt is mondhatnánk, hogy éppen a placebo-hatás az, ami a leginkább hiányzik a mai egészségügyből, nemcsak pszichológiai, hanem biológiai értelemben is, hiszen megfelelő sebességű természetes regeneráció híján a gyógyszeres kezelések jelentős része sem lehet hatásos.

Nézetünk szerint tehát a placebo sokáig inkább egyfajta szunnyadó lehetőség volt, ami a mentális reprezentációk komplexebbé válásával, a kultúra fejlődésével és ezzel párhuzamosan a jövő egyre kiszámíthatóbbá válásával vált és válik egyre fontosabbá. Az pedig, hogy előnyt vagy hátrányt kovácsolunk belőle, elsősorban nem az evolúción, hanem rajtunk magunkon múlik.

## **I.4. Vizsgálati hipotézisek**

Jelen munka empirikus részének célja az irodalmi adatok alapján feltételezhetően a nocebo-reakció mögött álló személyiségváltozók (*I.2.1. és I.2.4. szakasz*) vizsgálata, valamint a gyógyszerek egyes érzékszervi tulajdonságai (alak, méret, szín) által kiváltott elvárások és reakciók (*I.2.5. szakasz*) vizsgálata volt. A konkrét vizsgálati hipotézisek a következők:

### **1. A nők több mellékhatás-elvárásról számolnak be, mint a férfiak**

Korábban (*I.2.4.2. szakasz*) láttuk azt, hogy az empirikus adatok alapján általánosan elfogadott a nők fokozott érintettsége mind a tünetbeszámolók, mind a nocebo-reakciók esetében (pl. Pennebaker, 1982, 1994; ill. Passalacqua és mtsai, 2002; Liccardi és mtsai, 2004), és a jelenség hátterében részben biológiai, részben kulturális okokat sejtjenek (Van Wijk és mtsai, 1996). Mindebből nem feltétlenül következik az, hogy a nők már az elvárások szintjén is különböznek a férfiaktól, hiszen a tünetképzésnek az elvárásoktól független útjai is ismertek. A tünet-elvárások és a nemek kapcsolatáról nem ismerünk korábbi empirikus eredményeket, így a kérdés megválaszolása sokban hozzájárulhat a nocebo-jelenség háttérmechanizmusaival kapcsolatos ismereteinkhez is.

### **2. A fokozott mértékű vonásszorongás a mellékhatás-elvárások számának/súlyosságának fokozódásával jár együtt**

Az irodalmi adatok alapján szintén egyértelmű a tünetképzés és a negatív affektivitás kapcsolata (*I.2.4.3. szakasz*), és a negatív affektivitás egyik legtipikusabb reprezentánsának a vonásszorongást tartják. Számos, a mechanizmusokat is leírni próbáló modell éppen a szorongás szerepét emeli ki a tünetképzésben (pl. figyelem-szorongás önerősítő kör, *I.2.1.9. szakasz*; a szorongás testi korrelátumainak hibás attribúciója, *I.2.1.14. szakasz*). Ezért (tudván azt, hogy a negatív affektivitás mérésére számos más skála talán alkalmasabb volna) elvárás-vizsgálatainkban a vonásszorongás mérése mellett döntöttünk. Mivel (a nemhez hasonlóan) ebben az esetben sincs irodalmi adatunk a szorongás és a tünet-elvárások kapcsolatáról, a kérdés megválaszolása szintén hozzájárulhat a tünetképzés mechanizmusainak megértéséhez.

### **3. A nagyobb szomatoszenzoros amplifikációs hajlam a mellékhatás-elvárások, valamint a tapasztalt tünetek számának/súlyosságának fokozódásával jár együtt**

A szomatoszenzoros amplifikáció konstruktuma a befelé forduló figyelmet és a negatív affektivitást/szorongást egyaránt magában foglalja (*I.2.4.5. szakasz*), ezért elméleti alapon és az empirikus adatok alapján is különösen alkalmasnak tűnik a nem-specifikus tünetek előrejelzésére. Mivel a szomatoszenzoros amplifikáció esetében *top-down*-típusú (percepciós) folyamatról van szó, erősen valószínűsíthető, hogy az amplifikátorok nemcsak magasabb tünett számmal, hanem nagyobb az tünet-elvárásokat is bírnak, vagyis az szomatoszenzoros amplifikáció (legalább részben) az elvárásokon keresztül vesz részt a tünetképzésben.

### **4. A fokozott szomatizációs hajlam a mellékhatás-elvárások, valamint a tapasztalt tünetek számának/súlyosságának fokozódásával jár együtt**

A szomatizációs hajlam definíció szerint kapcsolódik a tünetképzéshez (*I.2.4.6. szakasz*), mechanizmusánál fogva viszont önmagában nem feltétlenül járul hozzá (tudatos) elvárások kialakulásához. Ugyanakkor a (nem patológiás) szomatizációs hajlamot kérdőíves módszerrel többnyire a nem-specifikus tünetek jelentkezésének gyakoriságával mérik, és aki több tünetet tapasztal magán, az valószínűsíthetően a gyógyszeresedés kontextusában is több tünetet vár és több tünetről is számol majd be.

### **5. A nagyobb fokú diszpozicionális optimizmus a mellékhatás-elvárások, valamint a tapasztalt tünetek számának/súlyosságának csökkenésével jár együtt**

A diszpozicionális optimizmus esetében empirikus adatok is vannak a nocebo-reakcióval való kapcsolatról (*I.2.4.7. szakasz*). Mivel a konstruktum kognitív beállítódást mér, ezért valószínűsíthető az, hogy e kapcsolat az elvárások és a tünetek vonatkozásában egyaránt kimutatható.

### **6. A mellékhatásokkal kapcsolatos családi, illetve saját tapasztalatok nagyobb száma, valamint a fokozott gyógyszeresedés szintén fokozott elvárásokkal, illetve több/súlyosabb tünettél jár együtt**

A tünetképzés és a nocebo-jelenség irodalma egyaránt nagy jelentőséget tulajdonít a korábbi tapasztalatoknak (*I.2.1.4. és I.2.1.5. szakasz*). E tapasztalatok két nagy csoportra bonthatók: saját, közvetlenül, illetve a környezettől, közvetve szerzett tapasztalatokra. Az irodalmi elképzelések szerint mindkét típusú tapasztalat hatással lehet a tünet- (és betegség-) keletkezésre, illetve az elvárásokra is. Emellett feltételeztük azt is, hogy több gyógyszer szedése esetén szintén megnő az elvárások és a tünetképzés mértéke.

## **7. A mellékhatások fellépésével kapcsolatos fokozott elvárások több/súlyosabb tünettel járnak együtt**

A mechanizmusokkal foglalkozó placebo- és a nocebo-elméletek egyik sarokkövét az elvárások (pontosabban: a válaszexpektanciák, *I.1.2.4. szakasz*) jelentik (*I.2.1.7.-I.2.1.9. szakasz*). Nagyon sok és sokféle vizsgálat támasztja alá azt, hogy a tünetképzés egyik fontos útját éppen az elvárások jelentik, például a figyelem és a szelektív keresés irányának meghatározásával, a szorongás fokozásával vagy az észlelési küszöb eltolásával. Ennek megfelelően feltételeztük azt, hogy az elvárások alapján a jelentkező tünetek jelentős részben előrejelezhetők.

## **8. Az oblong formájú tablettá a kisebbeknél erősebb mellékhatás-elvárásokat indukál**

Saját korábbi vizsgálati eredményeink alapján feltételeztük azt, hogy az oblong tablettáforma nemcsak az indukált gyógyhatás-elvárások, hanem a mellékhatás-elvárások tekintetében is felülmúlja a többi (*I.2.5.3. szakasz*).

## **9. Az oblong formájú tablettá a kisebbeknél több emésztőszervi tünetekkel kapcsolatos elvárást indukál**

Szintén saját korábbi vizsgálati eredményeinkre alapozva feltételeztük azt, hogy az oblong forma a többinél több emésztőszervi mellékhatás-elvárást vált ki (*I.2.5.3. szakasz*).

## **10. A gyógyszerek esetében a meleg színek (piros, sárga) inkább serkentő típusú, míg a hideg szín (kék) és a fehér szín inkább nyugtató típusú mellékhatás-elvárásokat és tüneteket indukál**

De Craen és munkatársai 1996-os, placebo-elvárásokra kidolgozott elméletét (*I.2.5.4. szakasz*) alapul véve feltételeztük azt, hogy a meleg színek a mellékhatások vonatkozásában is inkább serkentő típusú, míg a hideg színek és a fehér inkább nyugtató típusú elvárásokat és tüneteket váltanak ki.

## II. Empirikus rész

### II.1. Első kutatási fázis. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar verziójának elkészítése és pszichometriai vizsgálata

#### II.1.1. A vizsgálat célja, hipotézisek

A kutatás első fázisának célja a későbbi vizsgálatok során használni kívánt Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar fordításának elkészítése és pszichometriai vizsgálata volt (részletesebben ld. Köteles és mtsai, 2009b). A szomatoszenzoros amplifikáció konstruktuma elméleti megfontolások és korábbi vizsgálati eredmények alapján fontos szerepet játszhat a tünetképzésben (*I.2.1.9.*, ill. *I.2.4.5. szakasz*), ezért mérése mindenképpen fontosnak tűnt. A szabadon felhasználható kérdőívnek a szerző (A. J. Barsky) tájékoztatása szerint „hivatalos” és pszichometriai szempontból bevizsgált magyar verziója még nem volt, bár a tételket más kérdőív részeként (pl. Rózsa és mtsai, 2008) már használták. Ezért a teljes kérdőív angol eredetiből való lefordítása mellett döntöttünk. A fordítást három gyakorlott szakember egymástól függetlenül végezte el, a tételek végső szövege e fordítások összevetésével, konszenzusos alapon került meghatározásra. Az angol eredetit és a magyar verziót az *I. Függelék* tartalmazza.

A skála kérdőíves validálását az irodalomban általánosan használt (*I.2.4.5. szakasz*) három konstruktum: a vonásszorongás, a depresszió, valamint a szomatizációs tendencia segítségével végeztük el. A konkrét hipotézisek szerint a szomatoszenzoros amplifikációs hajlam és az említett három konstruktum között szignifikáns mértékű, közepes erősségű, pozitív irányú együttjárás van (*konvergens validitás*).

Mint azt korábban már láttuk, a szomatoszenzoros amplifikációt manapság speciális kognitív torzításként szokás értelmezni (*I.2.4.5. szakasz*). Ezzel kapcsolatban felmerülhet az a kérdés, hogy nem egyszerűen a tünetek optimista vagy éppen pesszimista értékeléséről van-e szó. Másképpen megfogalmazva: nem a diszpozicionális optimizmus húzódik-e meg a jelenség hátterében? Hipotézisünk szerint a szomatoszenzoros amplifikációs hajlam és a diszpozicionális optimizmus esetében két különböző konstruktumról van szó, amelyek legfeljebb kismértékben és fordított irányban korrelálnak egymással (*divergens validitás*).



## II.1.2. Módszer

### Résztevők

A skála validálásához két független mintát, budapesti (ELTE és BME) egyetemistákat (*egyetemista minta*), valamint budapesti és vidéki (Miskolc, Felsőzsolca, Szikszó, Homrogd, Sopron) háziorvosi rendelőkben bármilyen okból jelentkező személyeket (a továbbiakban, nem teljesen korrektül: *betegminta*) vizsgáltunk. Az egyetemista mintát 184 fő alkotta (18-34 évesek, átlag életkor 21,43 év, S.D. = 4,124; 39,1% férfi). A betegminta 349 főből állt (17-88 évesek, átlag életkor 45,11 év, S.D. = 16,062; 39,3% férfi), a résztvevők 17,2%-a alapfokú, 56,7%-a középfokú és 26,1%-a felsőfokú végzettséggel bírt. A kérdőívek kitöltése minden esetben önkéntesen, az illetékes háziorvos(ok) engedélyével történt, a betegek személyiségi jogainak védelmét a kérdőívek anonimitásával biztosítottuk. A háziorvosi rendelőkben felkért személyek közül összesen 87 fő (19,9%) utasította vissza a kérdőív kitöltését, rendszerint időhiányra, esetleg az olvasószemüveg hiányára hivatkozva vagy indoklás nélkül. A résztvevők a közreműködésért semmiféle ellenszolgáltatást nem kaptak.

### A validálás során felhasznált kérdőívek

A felhasznált kérdőívek belső konzisztencia-adatait az *II.1.1. Táblázat* foglalja össze.

Skála [tételszám]	Egyetemista minta	Betegminta
<i>SSAS [10]</i>	0,66	0,79
<i>STAI-T [20]</i>	0,88	0,92
<i>BDI-R [9]</i>	0,62	0,82
<i>PHQ-15 [14]</i>	0,59	0,85
<i>LOT-R [6]</i>	0,83	0,62

*II.1.1. Táblázat. A vizsgálatban használt kérdőívek belső konzisztencia adatai (Cronbach- $\alpha$  értékek)*

### *Szomatoszenzoros Amplifikáció (SSAS, Barsky és mtsai, 1990)*

A skála eredeti formájában (Barsky és mtsai, 1988) öt tételből állt, amit később (Barsky és mtsai, 1990) újabb öttel egészítettek ki, így jött létre a ma ismert és használt tíz tételű verzió. A szerzők célja egy olyan önértékelő skála megalkotása volt, amivel az addig ismert, a klinikumban idő- és munkai igényük miatt nem alkalmazható műszeres eljárásokhoz képest jóval egyszerűbben mérhető fel a testi érzetek felerősítésének hajlama. Szomatoszenzoros Amplifikáció alatt definíció szerint a testi érzetek intenzívként, károsként és zavaróként való megélésének tendenciáját értjük (részletesebben ld. *I.2.4.5. szakasz*). A skála tételeit 5-pontos Likert skálán kell értékelni (minimum: 10 pont, maximum: 50 pont), fordított tételek nincsenek. A konstrukciót a szerzők vonás-típusúként definiálták, amit jól megerősítettek a rövidebb és a végleges angol verzió teszt-reteszt reliabilitási értékei (0,85, ill. 0,79, 2-3 hónapos időtartamon belül; Barsky és Wyshak, 1990; Barsky és mtsai, 1990) is.

### *Vonásszorongás (STAI-T, Spielberger és mtsai, 1970)*

Az általános szorongási szint mérésére a Spielberger-féle Állapot- és Vonásszorongás Kérdőív magyar változatának (Sipos, Sipos és Spielberger, 1994) 20 tételét használtuk. A kérdőív a szorongással kapcsolatba hozható testi és pszichés állapotokat (pl. „*kipihentek érzem magam*”, „*gyorsan elfáradok*”, „*a sírás ellen küszködöm kell*”, ill. „*biztonságban érzem magam*”; „*nyugodt, megfontolt és tette kész vagyok*”) értékelteni 4-pontos Likert skálán. A vonásszorongás pontszámot a megfelelő tételek megfordítása után a 20 tételre adott pontérték összegeként kaptuk meg (minimum: 20 pont, maximum: 80 pont). A kérdőív használata a hazai irodalomban nagyon elterjedt, belső reliabilitása rendszerint kiemelkedően magas (pl. Stauder és Konkoly Thege, 2006 adatai alapján 0,93), amit jelen vizsgálat is megerősített (*II.1.1. Táblázat*).

### *Beck Depresszió Kérdőív rövidített változat (BDI-R, Beck és mtsai, 1961)*

A depresszióval is kapcsolatba hozható legfontosabb tünetek előfordulását és súlyosságát mérő klasszikus kérdőív magyar változatának rövidített formáját eredetileg Kopp és munkatársai dolgozták ki (1990), a részletes pszichometriai analízist Rózsa és mtsai végezték el (2001). A rövidített kérdőív 9 tétele a depressziós jellegű állapotokban általában jellemző panaszokat (pl. *reménytelenségérzés, önhibáztatás, alvászavarok, fáradtságérzés*, stb.) értékelteni 4-pontos Likert skálákon, az elmúlt 2 hét vonatkozásában. A depresszió pontszámot a 9 tételre adott pontérték összegeként kaptuk meg (minimum: 9 pont, maximum: 36 pont; fordított tételek nincsenek). A rövidített, kilenc tételű skála a szerzők szerint a gyakorlatban lényegében az eredetivel megegyezően használható, valid és megbízható (Rózsa és mtsai, 2001).

*Szubjektív Testi Tünet Skála (PHQ-15, Kroenke és mtsai, 2002)*

A Kroenke és munkatársai által összeállított és validált (2002), 15-tételes skála (Szubjektív Testi Tünet Skála - *Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Severity Scale*) lényegében a szomatizációval (is) kapcsolatba hozható, gyakori testi tünetek (pl. *derék- vagy hátfájás; fejfájás; fáradtság; alvászavarok*) előfordulásának gyakoriságát számszerűsíti 1 és 3 között, az elmúlt 4 hét vonatkozásában. A mérőeszköz természetesen nem képes elkülöníteni az orvosilag megmagyarázott és meg nem magyarázott tüneteket, s nem tekinthető a szomatiform zavarok diagnosztikus eszközének sem. Kroenke (2006) ugyanakkor javasolja egy tágabb és a gyakorlatban jobban használható diagnosztikus kategória (PSD - *Physical Symptom Disorder*) felállítását, aminek egyik diagnosztikai eszköze e skála lehetne. Mindezek ismeretében ezt a nemzetközi és hazai gyakorlatban jól bevált, sokat használt mérőeszközt használtuk a szomatizációs tendencia, mint nem feltétlenül patológiás személyiségvonás megközelítő mérésére (ld. *I.2.4.6. szakasz*). A későbbiekben mindezek figyelembe vételével az e skálán kapott pontszámra „szomatizációs pontszámként” is hivatkozunk majd, ám a megbeszélés során ezt a pontatlanságot szem előtt fogjuk tartani.

A 15 tétel közül a negyedik („*Nőknél: menstruációs görcsök vagy egyéb problémák a ciklus során*”) csak nőkre vonatkozik, így az egyes tételekre adott pontok összegzése esetén a férfiak és a nők teljes pontszáma eleve különbözne. Emiatt a teljes pontszámot a tételek átlagaként definiáltuk (minimum: 0 pont, maximum: 2 pont; fordított tételek nincsenek), illetve a belső konzisztencia kiszámítása során csak a nemtől független 14 tételt vettük figyelembe.

A skálának van szabadon felhasználható magyar verziója, magyar mintán több esetben használták már (Stauder és Konkoly Thege, 2006; Salavecz és mtsai, 2006; Szemerszky és mtsai, 2009a), az e vizsgálatokban tapasztalt együttjárások iránya és erőssége megfelelt az elvártaknak. A skála nemzetközi vizsgálatokban tapasztalt belső reliabilitása 0,8 körül volt.

*Életszemlélet Teszt - átdolgozott változat (LOT-R, Scheier és mtsai, 1994)*

Scheier és munkatársai 1994-ben adták közre a diszpozicionális optimizmust mérő skála átdolgozott változatát (*Life Orientation Test Revised*), ami 4 ún. töltő és 6 valódi (ebből 3 fordított), 5-pontos Likert skálán értékelendő tételből áll. A szerzők a diszpozicionális optimizmust a jövőbeli eseményekkel kapcsolatos generalizált pozitív elvárásként definiálták. Az új, átdolgozott változat megbízhatósága (Cronbach- $\alpha = 0,78$ ) és validitása (divergens validitás a neuroticizmussal, a vonásszorongással és az önértékeléssel szemben) jónak adódott, ugyanakkor a mai napig vita tárgyát képezi, hogy a skála egy egységes optimizmus-konstruktumot mér-e, aminek alacsony értékei jelentik a pesszimista hozzáállást vagy két egymástól többé kevésbé független változót (optimizmus és pesszimizmus; Vautier és mtsai, 2003; Vautier és Raufaste,

2006; Herzberg és mtsai, 2006). A magyar változat részletes pszichometriai elemzését Bérdi és Kőteles (2009) végezte el. Jelen vizsgálat sorozatban a tünetképzéssel kapcsolatos irodalomban megszokott módon (pl. Geers és mtsai, 2005, 2007) a diszpozicionális optimizmus egydimenziós megközelítését használtuk, vagyis a megfelelő tételek megfordítását követően a 6 tétel összege adta ki az optimizmus-pontszámot (minimum: 6 pont, maximum: 30 pont).

### II.1.3. Eredmények

Tételek	Korrigált item-totál korrelációk	
	Egyetemista minta	Betegminta
1	0,18	0,34
2	0,23	0,22
3	0,29	0,55
4	0,31	0,51
5	0,52	0,55
6	0,31	0,47
7	0,40	0,52
8	0,33	0,44
9	0,32	0,58
10	0,31	0,42

#### II.1.2. Táblázat. A Szomatoszensoros Amplifikáció Skála magyar verziójának korrigált item-totál korrelációs értékei a két mintán

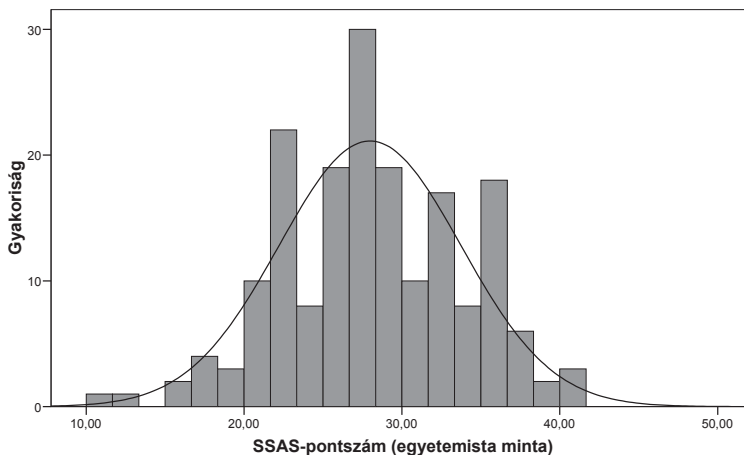
A Szomatoszensoros Amplifikáció Skála magyar verziójának belső konzisztencia mutatói (0,66, ill. 0,79) az egyetemista mintán elfogadható erősségűnek, a betegmintán pedig kifejezetten jónak bizonyultak (II.1.1. Táblázat). A tételenkénti vizsgálat az egyetemista mintán az első tétel esetében mutatott feltűnően alacsony (0,2 alatti) item-totál korrelációt, amit más nyelvi verziók esetén (pl. török: Gulec és Sayar, 2007) is leírtak (II.1.2. Táblázat).

A skála egységességét konfirmátoros faktoranalízissel is ellenőriztük, az AMOS program 4.01-es verziójának segítségével. A két minta adatai kifejezetten jó illeszkedést (CMIN = 218,748; df = 70; p < 0,001; CMIN/df = 3,125; CFI = 0,985; NFI = 0,979; IFI = 0,985; TLI = 0,977; RMSEA = 0,063; pclose = 0,011) mutattak az elméletileg feltételezett egyfaktoros felépítéssel, ezért a skála megváltoztatását nem láttuk szükségesnek.

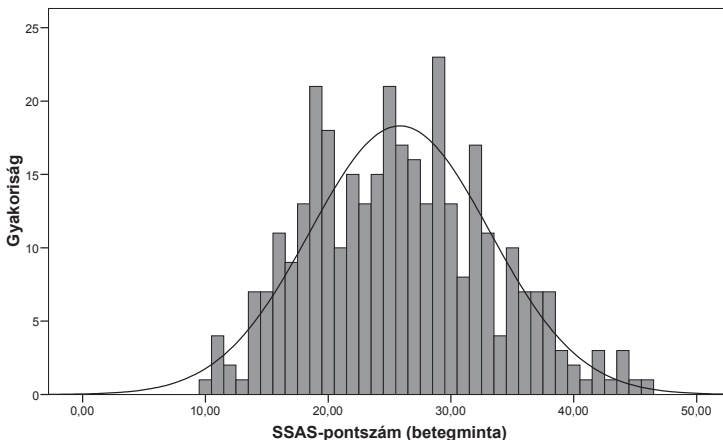
Tételek	Egyetemisták	Betegek
1	1,56 (0,829)	1,27 (0,684)
2	3,51 (1,244)	3,50 (1,429)
3	3,23 (1,044)	2,98 (1,194)
4	2,52 (1,190)	2,24 (1,190)
5	3,13 (1,301)	2,82 (1,298)
6	2,60 (1,236)	2,45 (1,314)
7	3,66 (1,220)	3,18 (1,337)
8	3,53 (1,231)	2,86 (1,299)
9	2,00 (1,094)	2,22 (1,338)
10	2,24 (1,142)	2,39 (1,248)

*II.1.3. Táblázat. Az SSAS egyes tételeinek átlagai és szórásai a két mintán*

Az egyes tételek leíró statisztikai adatait a *II.1.3. Táblázat* foglalja össze. A normalitásvizsgálat (Kolmogorov-Smirnov-próba, ill. a hisztogramok vizsgálata) eredményei alapján az SSAS-pontszámok mindkét mintán normál eloszlásúnak tekinthetők (*II.1.1. és II.1.2. Ábra, II.1.4. Táblázat*). A betegminta átlagos SSAS-pontszáma szignifikánsan kisebbnek bizonyult az egyetemista minta pontszámánál ( $t$ -teszt,  $t(452) = 3,665$ ;  $p < 0,001$ ).



*II.1.1. Ábra. Az SSAS-pontszámok eloszlása az egyetemista mintán*



II.1.2. Ábra. Az SSAS-pontszámok eloszlása a betegmintán

Változó	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték	Kolmogorov-Smirnov statisztika
Egyetemista minta			
SSAS	27,98±5,760	10-41	1,080
STAI-T	42,85±8,140	27-61	0,688
BDI-R	12,52± 2,633	9-20	<b>1,907**</b>
PHQ-15	1,46±0,220	1-2,07	1,357
LOT-R	22,10±5,212	6-30	<b>2,143***</b>
Betegminta			
SSAS	25,84±7,322	10-46	1,234
STAI-T	45,07±10,476	22-77	<b>1,676**</b>
BDI-R	13,08±4,083	9-30	<b>3,386***</b>
PHQ-15	1,58±0,416	1-2,87	<b>2,182***</b>
LOT-R	20,48±4,728	8-30	1,318

II.1.4. Táblázat. A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok eredményei (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )

A vizsgálatban használt pszichológiai skálák leíró statisztikai adatait a *II.1.4. Táblázat* foglalja össze. Mivel számos változó eloszlása eltért a normáltól (*II.1.4. Táblázat*), ezért az együttjárások vizsgálatát (a nem kivételével, hiszen itt pont-biszerialis korrelációról van szó, és maga az SSAS-pontszám normális eloszlásúnak bizonyult) nem paraméteres módszerrel végeztük (*II.1.5. Táblázat*).

	Egyetemista minta	Betegminta
nem	0,27***	0,20***
életkor	-	-0,00
végzettség	-	-0,09*
LOT-R	-0,09	-0,12**
BDI-R	0,15*	0,29***
PHQ-15	0,17**	0,32***
STAI-T	0,23***	0,34***

*II.1.5. táblázat. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála magyar verziója, valamint a szociodemográfiai adatok és a validálásra használt skálák közötti együttjárások a két mintán (a nem vonatkozásában Pearson-, a többi esetben Kendall-tau-korrelációs koefficiensek; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$  \*\*\* =  $p < 0,001$ )*

Mivel az SSAS-pontszámok az életkorral nem mutattak szignifikáns együttjárást (az egyetemista mintán a kis szórás miatt nem volt értelme az életkorral való korreláció vizsgálatának), a pontértékek leíró statisztikai adatait nem és végzettség szerinti bontásban közöljük (*II.1.6. Táblázat*).

Végzettség	Egyetemisták		Betegek	
	férfiak	nők	férfiak	nők
alapfokú	-	-	28,40 (7,486)	29,63 (8,350)
középfokú	26,06 (5,371)	29,20 (5,687)	23,62 (6,887)	26,31 (6,839)
felsőfokú	-	-	24,00 (4,551)	26,59 (7,298)

*II.1.6. Táblázat. A Szomatoszenzoros Amplifikáció pontértékek leíró statisztikai adatai nemek és végzettség szerinti bontásban a két mintán (átlagok és szórások)*

Az egyetemista mintán a nők átlagos pontértéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult a férfiakénál (t-teszt,  $t(181) = -3,718$ ;  $p < 0,001$ ). A betegmintán elvégzett kétszemponos (végzettség x nem) varianciánalízis eredményei szignifikáns végzettség- ( $F(2) = 4,659$ ;  $p < 0,05$ ) és nem-főhatást ( $F(1) = 4,368$ ;  $p < 0,05$ ) jeleztek, ugyanakkor a végzettség\*nem interakció nem bizonyult szignifikánsnak ( $F(2) = 0,151$ ;  $p = 0,86$ ). Eszerint ebben a csoportban a nők és az alacsonyabb iskolai végzettségűek bírtak magasabb átlagos SSAS-pontszámokkal.

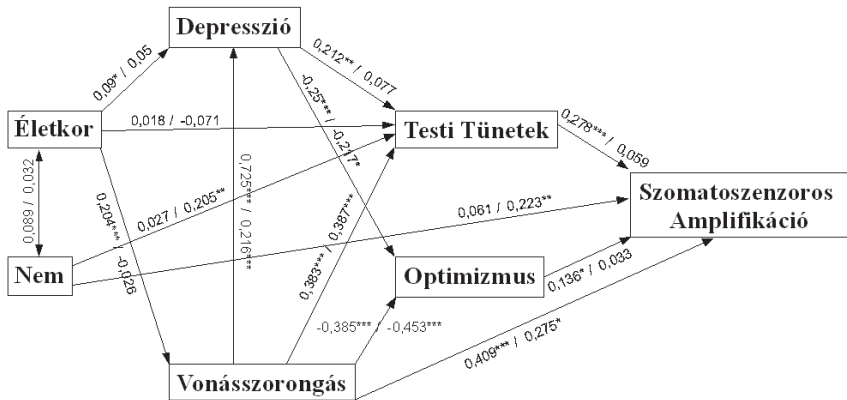
A nem normál-eloszlású változók nagy aránya miatt a regressziós vizsgálatot bináris logisztikus módszerrel végeztük, ehhez az SSAS-pontszámokat a medián mentén kettéosztva kétértékűvé konvertáltuk (ez lett a vizsgálat kimeneti vagy függő változója). Az analízis első lépésében a mintabeli hovatartozást (egyetemista vagy betegminta), a nemet, az életkort és a végzettséget, a második lépésben a négy validálásra használt skála pontértékeit léptettük be az egyenletbe. A második egyenlet szignifikáns volt ( $p < 0,001$ ), ám magyarázó ereje nem volt túlságosan nagy (Cox & Snell-féle  $R^2 = 0,186$ ; Nagelkerke-féle  $R^2 = 0,250$ ). Szignifikáns előrejelző változónak a nem, a Szubjektív Testi Tünet (PHQ-15) pontszám és a Vonásszorongás (STAI-T) pontszám bizonyult (II.1.7. Táblázat).

Változó	B	S.E.	Exp(B)	p
1. lépés ( $p < 0,001$ , Cox & Snell $R^2 = 0,063$ , Nagelkerke $R^2 = 0,084$ )				
mintabeli hovatartozás	0,147	0,301	1,159	0,625
<b>nem</b>	<b>0,953</b>	<b>0,217</b>	<b>2,595</b>	<b>&lt; 0,001</b>
életkor	-0,008	0,008	0,992	0,323
<b>végzettség</b>	<b>-0,435</b>	<b>0,194</b>	<b>0,647</b>	<b>0,025</b>
2. lépés ( $p < 0,001$ , Cox & Snell $R^2 = 0,186$ , Nagelkerke $R^2 = 0,250$ )				
mintabeli hovatartozás	0,094	0,324	1,098	0,773
<b>nem</b>	<b>0,661</b>	<b>0,244</b>	<b>1,936</b>	<b>0,007</b>
életkor	-0,014	0,009	0,986	0,114
végzettség	-0,105	0,221	0,901	0,636
<b>STAI-T</b>	<b>0,066</b>	<b>0,020</b>	<b>1,068</b>	<b>0,001</b>
BDI-R	0,024	0,046	1,024	0,611
<b>PHQ-15</b>	<b>1,349</b>	<b>0,382</b>	<b>3,855</b>	<b>&lt; 0,001</b>
LOT-R	0,050	0,031	1,052	0,099

II.1.7. Táblázat. A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis két lépésének eredményei (kimeneti változó: SSAS pontszám bináris formája)



A validálás során felhasznált kérdőívek, illetve a demográfiai változók (életkor, nem) kapcsolatát útvonalelemzéssel is megvizsgáltuk az AMOS program 4.01-es verziójának segítségével (II.1.3. Ábra). Az elméletileg feltételezett struktúrával meglehetősen jó illeszkedést találtunk (CMIN = 66,443; df = 14;  $p < 0,001$ ; CMIN/df = 4,746; CFI = 0,995; NFI = 0,993; IFI = 0,995; RMSEA = 0,084; pclose = 0,003), egyedül az RMSEA mutató volt valamivel magasabb, mint a rendszerint elfogadott 0,08-as határérték.



II.1.3. Ábra. Az útvonalelemzés során vizsgált elméleti struktúra a beteg és az egyetemista mintán (első, ill. második érték) kapott sztenderdizált regressziós együtthatókkal  
 (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ )

#### II.1.4. Megbeszélés

A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála magyar verziójának belső konzisztenciája (0,66, ill. 0,79 a két mintán) megfelelőnek, és egyben más nemzeti verziókkal (angol, holland, török, japán; Barsky és mtsai, 1990; Spinhoven és van der Does, 1997; Gulec és Sayar, 2007; Nakao és mtsai, 2002) nagyságrendileg megegyezőnek bizonyult. A skála egységességét a konfirmátoros faktorelemzés eredményei is megerősítették.

A nők és a férfiak SSAS-pontszáma között számos korábbi vizsgálatban (pl. Barsky és mtsai, 1990; Speckens és mtsai, 1996; Wyshak és mtsai, 1991; Mailloux és Brener, 2002) nem találtak különbséget. Ezzel ellentétben jelen vizsgálat mindkét mintáján szignifikáns, közepes erősségű nemi különbségeket találtunk: eszerint a hazai mintákon a nők a férfiaknál valamivel

erősebb amplifikációs tendenciával jellemezhetők. Hasonló irányú nemi különbséget sikerült kimutatni egyébként egy japán vizsgálatban (Nakao és mtsai, 2005) is.

A skála konvergens validitásának vizsgálatára az irodalomban általánosan használt három konstruktum (vonásszorongás, depresszió, szomatizációs hajlam) tekintetében az együttjárások az egyetemista mintán némileg alacsonynak bizonyultak, míg a betegmintán (II.1.5. Táblázat) nagyságrendileg megfeleltek a máshol leírt értékeknek (pl. az eredeti (angol) és a holland változat esetében a mérőeszköz a különböző skálákkal mért szorongással 0,42-0,47, a depresszióval 0,31-0,42, míg a szomatizációs hajlammal 0,33-0,51-es korrelációt mutatott; Barsky és mtsai, 1988; Barsky és mtsai, 1990; Spinhoven és van der Does, 1997). A regressziós elemzés alapján az SSAS-pontszám két legfontosabb prediktorának a vonásszorongás és a szomatizációs hajlam bizonyult, ami szintén összhangban áll a nemzetközi eredményekkel.

A divergens validitás vizsgálatára használt diszpozicionális optimizmus esetében az együttjárás az egyetemista minta esetében nem volt szignifikáns, a betegmintán pedig az előzőeknél jóval gyengébb ( $r = -0,12$ ,  $p < 0,01$ ) és az elvárt irányú volt. A regressziós vizsgálatban az optimizmus-pontszám nem bizonyult a szomatoszenzoros amplifikáció szignifikáns prediktorának. Elmondható tehát az, hogy a szomatoszenzoros amplifikáció és a diszpozicionális optimizmus konstruktuma eltér egymástól, a testi folyamatok felerősítésének kognitív hajlamát nem lehet egyszerűen az optimizmussal/pesszimizmussal magyarázni.

### **II.1.5. Összegzés és továbblépés**

Összegzésképpen elmondható az, hogy a Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála magyar verziója jó pszichometriai jellemzőkkel bír, és a fordítás jól megőrizte az eredeti mérőeszköz által megragadott pszichológiai konstruktumot. Ennek megfelelően a vizsgálat sorozat további három fázisában a skála e változatát használtuk a Szomatoszenzoros Amplifikáció konstruktumának mérésére.

## II.2. Második kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatás-elvárások és azok pszichológiai hátterének vizsgálata egyetemista mintán (elővizsgálat)

### II.2.1. A vizsgálat célja, hipotézisek

A vizsgálat célja az elméleti rész végén (I.4. szakasz) megfogalmazott hipotézisek egy részének könnyen elérhető mintán való előtesztelése volt (a vizsgálat részleteit ld. Köteles és Bárdos, 2009c). A vizsgált hipotézisek a következők voltak:

- a nők több mellékhatás-elvárárról számolnak be, mint a férfiak (1. hipotézis);
- a fokozott mértékű vonásszorogás, szomatizációs és szomatoszenzoros amplifikációs hajlam a gyógyszermellékhatásokkal kapcsolatos elvárások fokozódásával jár együtt (2-4. hipotézis), míg a diszpozicionális optimizmus egyfajta védőfaktoroként működik (5. hipotézis);
- szintén fokozott elvárásokkal jár a mellékhatásokkal kapcsolatos családi, illetve saját tapasztalatok nagyobb száma, valamint a fokozott gyógyszereszedés (6. hipotézis);
- a nagyobb méretű és az oblong formájú tableta a kisebbeknél erősebb elvárásokat indukál, összességében (8. hipotézis) és külön az emésztőszervi tünetek tekintetében is (9. hipotézis);
- a gyógyszerek színe meghatározza a várt mellékhatások minőségét: a meleg színek inkább stimuláló-serkentő, míg a hideg színek és a fehér szín inkább nyugtató típusú mellékhatás- elvárásokat generál (10. hipotézis).

### II.2.2. Módszer

#### Résztvevők

A vizsgálathoz statisztikailag minimálisan szükséges mintaméret a többváltozós regresszió-analízisre kalkulálva (8 független változó;  $\alpha = 0,05$ ;  $1-\beta = 0,8$ ; közepes hatásméret:  $ES = 0,15$ ) 109-főnek adódott, ezért a minta kívánatos méretét 120 főben határoztuk meg (a minta méretével és a próbák erejével kapcsolatos összes a priori és post hoc számítást a G\*Power 3 program segítségével végeztük el, ld. Faul és munkatársai, 2007). A kérdőívet végül 118 egyetemi hallgató (19 és 25 év között, átlagéletkor:  $20,8 \pm 1,36$  év; 41,2% férfi) töltötte ki. A kitöltők között nem voltak orvostanhallgatók és gyógyszerészhallgatók, a vizsgálatban mindenki önkéntesen és névtelenül vett részt és a kitöltésért nem kapott sem anyagi, sem más jellegű (pl. kreditpont) jutalmazást.

## Kérdőívek

A vizsgálatban használt kérdőív (2. Függelék) első részében 6 különböző színű és méretű formájú tablettá eredeti méretű, élethű színes fényképét kellett megnézni és 10 gyakori, nem-specifikus jellegű gyógyszer mellékhatás (*fejfájás / izgatottság, ingerlékenység / gyomorfájás, gyomorégés / szívdobogásérzet, gyors szívverés / szellemi tompaság, álmoság / émelygés, hányinger / magas vérnyomás / hasmenés, laza széklet / szédülés / fáradtság, erőtlenység*) jelentkezésének a valószínűségét kellett 1..5-ös Likert-skálán megbecsülni. A mellékhatások listáját irodalmi adatok (Reidenberg és Lowenthal, 1968; Rosenzweig és mtsai, 1993) és saját korábbi vizsgálatunk (Köteles és Bárdos, 2007b) eredményei alapján állítottuk össze.

A tabletták fő jellemzőit a II.2.1. Táblázat foglalja össze. A hat tablettá külalakjának megválasztása a következő szempontok szerint történt. Egy adott alak-méret (*kerek,  $\varnothing = 6\text{ mm}$* ) kombinációhoz négy különböző színt (fehér, piros, kék, sárga) társítottunk, így ezek a tabletták csak ebben a jellemzőben tértek el egymástól. Emellett a fehér színhez két másik formát (*kerek,  $\varnothing = 13\text{ mm}$ , ill. oblong, 18 mm hosszú*) is kapcsoltunk, hogy a méret-alak hatását is megfigyelhessük egy adott színben belül. Minden tablettá esetében megkérdeztük azt is, hogy a kitöltő szerint milyen gyógyszer (név vagy hatás) lehet a képen.

Rövidítés	Szín	Forma	Méret
<i>FKö</i>	fehér	kerek	$\varnothing = 13\text{ mm}$
<i>PKi</i>	piros	kerek	$\varnothing = 6\text{ mm}$
<i>KKi</i>	kék	kerek	$\varnothing = 6\text{ mm}$
<i>FKi</i>	fehér	kerek	$\varnothing = 6\text{ mm}$
<i>SKi</i>	sárga	kerek	$\varnothing = 6\text{ mm}$
<i>FO</i>	fehér	oblong	hossz = 18 mm

II.2.1. Táblázat. A vizsgálatba bevont tabletták jellemzői (rövidítések: *FKö = fehér, közepes méretű kerek; PKi = piros, kisméretű kerek; KKi = kék, kisméretű, kerek; FKi = fehér, kisméretű kerek; SKi = sárga, kisméretű kerek, FO = fehér, oblong*)

Ezután rákérdeztünk az utóbbi egy évre vonatkoztatva a gyógyszereszedés gyakoriságára (*1: egyszer sem, 2: 1-5 alkalommal, 3: havonta 1-2-szer, 4: hetente 1-2-szer, 5: még többször*), a mellékhatások tapasztalt múltbeli gyakoriságára a szűkebben vett családi körben (*1: soha, 2: nagyon ritkán, 3: időnként, 4: gyakran, 5: mindig*), valamint a személyesen tapasztalt mellékhatások számára és milyenségére is (tételes felsorolás, amiből végül csak a felsorolt mellékhatások számát vettük figyelembe).

A kérdőív második részét a korábban (I.2. szakasz) már részletesen ismertetett 4 pszichológiai skála (Szubjektív Testi Tünetek Skála - PHQ-15, Vonásszorongás Skála - STAI-T; Életszemlélet Teszt átdolgozott változat - LOT-R, Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála - SSAS) alkotta. A kérdőív kitöltése kb. 20-25 percet vett igénybe, ennek során a résztvevők nem számoltak be problémáikról.

A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia-értékei jónak bizonyultak (II.2.2. Táblázat).

skála [tételszám]	Cronbach- $\alpha$
PHQ-15 [14]	0,72
STAI-T [20]	0,87
LOT-R [6]	0,78
SSAS [10]	0,68

II.2.2. Táblázat. A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói

### II.2.3. Eredmények

#### A mellékhatás-elvárások személyiségtényezői

Az egyes mellékhatás-elvárásokat (10-féle) az összes tablettá (6-féle) esetében összegezve számítottuk ki az adott személy teljes mellékhatás-elvárás pontszámát, ami elméletileg 60 és 300 közötti értékeket vehetett fel. A valóságban a teljes elvárás-pontszám 62 és 185 között alakult (átlag: 123,18; S.D.: 29,57).

A további elemzések során felhasználandó statisztikai módszerek megválasztásához első lépésben normalitásvizsgálatokat végeztünk (Kolmogorov-Smirnov-próbák, valamint a hisztogramok vizuális vizsgálata). A Kolmogorov-Smirnov-próbák eredményeit, illetve a mért változók leíró statisztikai adatait a II.2.3. Táblázat foglalja össze.

Változó	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték	Kolmogorov-Smirnov statisztika
PHQ-15	1,44±0,266	1-2,27	1,27
STAI-T	43,03±8,138	27-70	1,05
LOT-R	22,22±4,862	6-30	<b>1,42*</b>
SSAS	13,26±3,636	10-48	0,97
Teljes elvárás-pontszám	123,18±29,569	62-185	0,64
Gyógyszerhasználat gyakorisága	2,39±0,754	1-5	<b>3,12***</b>
Mellékhatások gyakorisága a családban	2,29±0,821	1-4	<b>3,48***</b>
Mellékhatások gyakorisága saját tapasztalat alapján	1,09±1,091	0-4	<b>2,36***</b>

II.2.3. Táblázat. A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok eredményei (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ )

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1. nem	1	0,26**	0,11	-0,01	0,29***	0,30**	0,08	0,25**	0,03
2. PHQ-15		1	0,33***	-0,11	0,31***	0,36***	0,16*	0,33**	0,29***
3. STAI-T			1	-0,50***	0,22**	0,24**	0,21**	0,14*	0,21**
4. LOT-R				1	-0,07	-0,07	-0,16*	-0,05	-0,09
5. SSAS					1	0,21**	0,17*	0,18*	0,24***
6. Gyógyszerhasználat gyakorisága						1	0,15	0,28**	0,11
7. Mellékhatások a családban							1	0,08	0,00
8. Saját mellékhatás tapasztalatok								1	0,09
9. Teljes elvárás-pontszám									1

II.2.4. Táblázat. Az elemzések során felhasznált változók együttjárásai (Kendall-tau együtthatók; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )

Mivel számos változó nem normál-eloszlásúnak bizonyult, a korrelációs vizsgálatokat nem-paraméteres módszerrel (Kendall-tau együtthatók) végeztük el (II.2.4. *Táblázat*).

A normalitási kritérium sérülése miatt az egyes változók prediktív értékét többváltozós bináris logisztikus regressziós vizsgálattal teszteltük, aminek kimeneti (függő) változója a kétértékű formára konvertált (medián mentén kettéosztott) teljes elvárás-pontszám lett. Az analízis első lépésében a nemet, majd (2. lépés) a korábbi tapasztalatokkal kapcsolatos változókat (gyógyszerhasználat gyakorisága, mellékhatások a családban, saját mellékhatás-tapasztalatok), végül (3. lépés) a négy vizsgált pszichológiai változót léptettük be. A három egyenletből csak az utolsó bizonyult szignifikánsnak ( $p < 0,001$ ), a modell magyarázó erejét jellemző Cox & Snell  $R^2$ , illetve Nagelkerke  $R^2$  paraméterek értéke 0,24, illetve 0,32 volt.

A harmadik egyenlet paramétereit a II.2.5. *Táblázat* foglalja össze, a teljes elvárás-pontszám szignifikáns prediktorának eszerint a nem, a Szubjektív Testi Tünet pontszám és a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám bizonyult.

Változó	B	S.E.	Exp(B)	p
<b>Nem</b>	<b>-1,014</b>	<b>0,500</b>	<b>0,363</b>	<b>0,043</b>
Gyógyszerhasználat gyakorisága	-0,209	0,340	0,811	0,538
Mellékhatások gyakorisága a családban	-0,452	0,291	0,636	0,120
Saját mellékhatás-tapasztalatok	-0,027	0,220	1,027	0,902
STAI-T	-0,031	0,042	1,032	0,464
LOT-R	-0,001	0,061	0,999	0,992
<b>PHQ-15</b>	<b>3,455</b>	<b>1,213</b>	<b>31,671</b>	<b>0,004</b>
<b>SSAS</b>	<b>0,177</b>	<b>0,075</b>	<b>1,193</b>	<b>0,019</b>

*II.2.5. Táblázat. A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis utolsó (harmadik) lépésének eredményei (kimeneti változó: teljes elvárás-pontszám bináris formája)*

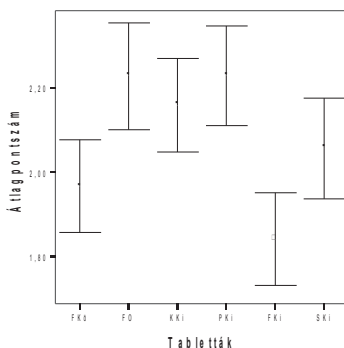
A vizsgálatot többszörös lineáris regressziós módszerrel is elvégeztük, mivel ebben az esetben a sztenderdizált  $\beta$ -együtthatók lehetővé teszik a prediktorok hatásának összevetését. A változók beléptetésének sorrendje mindenben megegyezett a bináris regressziós vizsgálatnál leírtakkal. Ebben az esetben is csak az utolsó egyenlet bizonyult szignifikánsnak ( $p < 0,001$ ), és a teljes variancia 27%-át magyarázta. A teljes elvárás-pontszám szignifikáns prediktorának a Szubjektív Testi Tünet pontszám ( $p = 0,004$ , sztenderdizált  $\beta = 0,32$ ) és a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám ( $p = 0,024$ ; sztenderdizált  $\beta = 0,22$ ) bizonyult.

## A tabletták külalakja által generált mellékhatás-elvárások

A 10 mellékhatás-pontszámot tablettánként összegezve és átlagolva az egyes tablettákra jellemző teljes mellékhatás-elvárás pontszámot kapjuk meg (II.2.6. Táblázat). A hat tablettára teljes mellékhatás-elvárás pontszámainak átlagait összetartozó mintás (*repeated measure*) variancia-analízissel hasonlítottuk össze. Az elemzés szignifikáns különbségeket mutatott ( $F(5) = 14,907$ ;  $p < 0,001$ ), a *post hoc* elemzések alapján a fehér kis kerek (FKi) tablettára és a fehér közepes kerek (FKö) tablettára pontszámok bizonyultak a legalacsonyabbnak (II.2.1. ábra). Csak a kisméretű tablettákat figyelembe véve a fehér szín mind a három másik színnél szignifikánsan kisebb átlagos mellékhatás-elvárás pontszámokat kapott. A három fehér színű tablettára vonatkozásában az oblong formához mindkét másiknál (kicsi kerek és közepes kerek) szignifikánsan magasabb mellékhatás-elvárás pontszám társult.

Tabletta	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték
FKö	1,97±0,602	1,0-3,8
FO	2,23±0,694	1,0-5,0
KKi	2,16±0,609	1,0-3,4
PKi	2,23±0,654	1,0-4,0
FKi	1,84±0,605	1,0-3,4
SKi	2,06±0,651	1,0-3,7

II.2.6. Táblázat. A tabletták átlagos mellékhatás-elvárás pontszámainak leíró statisztikai adatai



II.2.1. Ábra. A tabletták összesített mellékhatás-elvárás pontszámjai (95%-os konfidencia intervallumok)



Mind a tíz mellékhatás esetében a hat tablettára adott pontszámok átlagaként definiáltuk a teljes átlagpontszámot. Ezek leíró statisztikai adatait a II.2.7. Táblázat foglalja össze.

Mellékhatás	Átlag±S.D.
Szellemi tompaság, álmoság	2,31±0,684
Fáradtság, erőtlenység	2,20±0,718
Gyomorfájás, gyomorégés	2,18±0,549
Émelygés, hányinger	2,17±0,612
Szédülés	2,13±0,672
Szívdobogásérzet, gyors szívverés	2,08±0,615
Izgatottság, ingerlékenység	2,02±0,558
Magas vérnyomás	1,96±0,630
Hasmenés, laza széklet	1,89±0,613
Fejfájás	1,89±0,540

II.2.7. Táblázat. Az egyes mellékhatások összegzett átlagpontszámainak leíró statisztikai adatai

A hat tablettára adott átlagos mellékhatás-pontszámok viszonyát a vizsgált mellékhatások esetében összetartozó mintás (*repeated measure*) varianciaanalízissel és páronkénti *post hoc* analízissel vizsgáltuk.

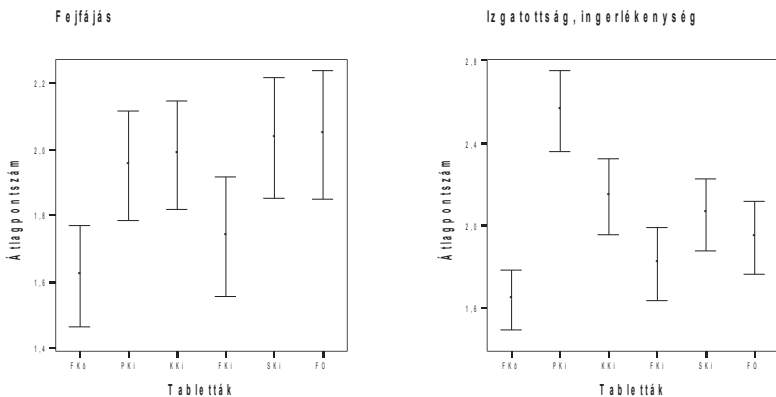
Mellékhatás	F(df)	p
Fejfájás	5,157(5)	< 0,001
Izgatottság, ingerlékenység	14,926(5)	< 0,001
Gyomorfájás, gyomorégés	8,054(5)	< 0,001
Szívdobogásérzet, gyors szívverés	15,244(5)	< 0,001
Szellemi tompaság, álmoság	11,899(5)	< 0,001
Émelygés, hányinger	4,929(5)	< 0,001
Magas vérnyomás	12,867(5)	< 0,001
Hasmenés, laza széklet	11,327(5)	< 0,001
Szédülés	6,283(5)	< 0,001
Fáradtság, erőtlenység	6,372(5)	< 0,001

II.2.8. Táblázat. Az egyes mellékhatás-pontszámok tabletták közötti viszonyait vizsgáló varianciaanalízisek fontosabb paraméterei

A különbségek mind a 10 esetben szignifikánsak ( $p < 0,001$ ) voltak, vagyis az átlagok között minden esetben statisztikailag jelentős eltérések voltak. A varianciaanalízisek paramétereit a II.2.8. Táblázat foglalja össze.

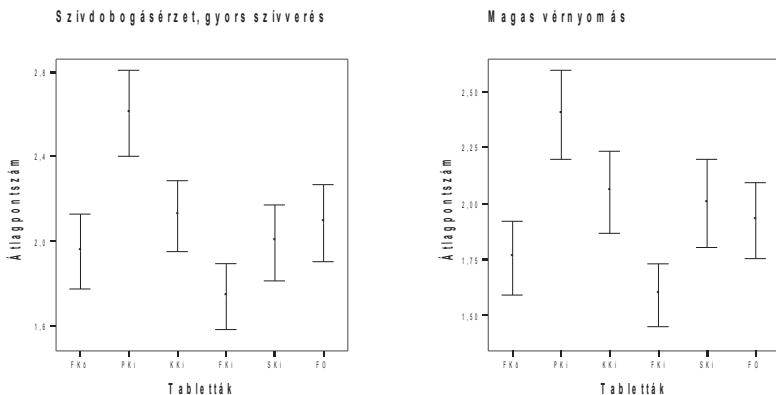
Az egyes mellékhatásokat részletesen is megvizsgálva a következők mondhatók el.

A *fejfájás* esetében (II.2.2. Ábra) a kicsi kerek fehér és a közepes kerek fehér tabletták esetében tapasztalhatók kisebb elvárás-átlagok, utóbbi a *post hoc* elemzés alapján mind a négy egyéb tablettától szignifikáns mértékben eltér.



II.2.2. Ábra. Fejfájás és izgatottság, ingerlékenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)

Az *izgatottság, ingerlékenység* esetében (II.2.2. Ábra) a piros tablettá átlagpontszáma minden másnál szignifikánsan magasabbnak bizonyult. A *szívdobogásérzet, gyors szívverés* esetében (II.2.3. Ábra) hasonló a helyzet, a piros tablettá minden másnál erősebb elvárásokat indukált, és lényegében ugyanez mondható el a *magas vérnyomásról* is (II.2.3. Ábra).



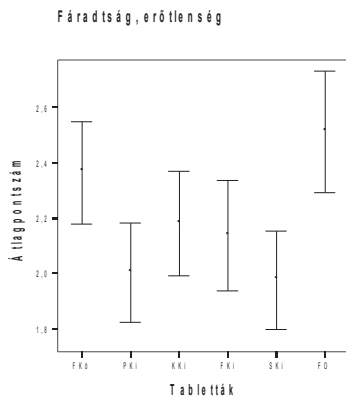
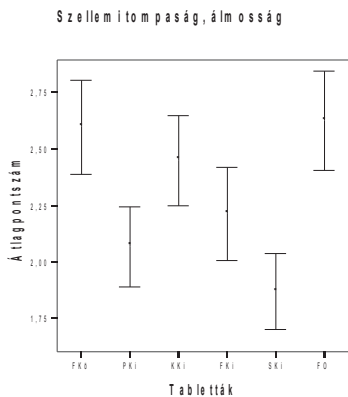
### II.2.3. Ábra. Szívdobogásérzet, gyors szívverés és magas vérnyomás - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)

A szellemi tompaság, álmoság esetében (II.2.4. Ábra) a kisméretű tabletták közül jellemző a piros és a sárga tabletták alacsonyabb, illetve a fehér és a kék tabletták magasabb pontszáma (a *post hoc* analízis alapján itt nem volt minden mástól szignifikánsan különböző változat). Ugyanakkor feltűnő az, hogy a közepes méretű kerek fehér, valamint az oblong fehér tablettá pontszámai a legmagasabbak.

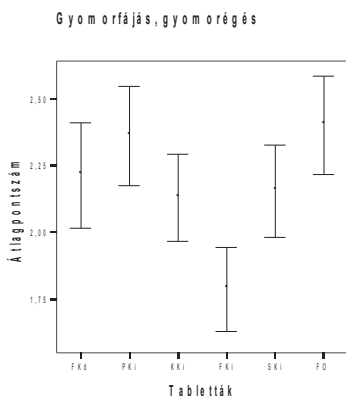
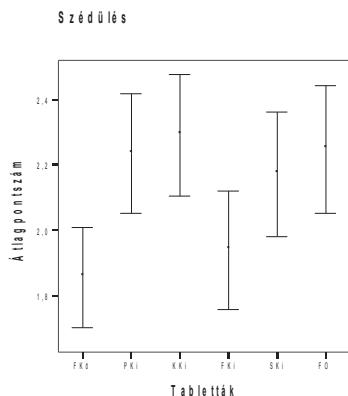
A fáradtság, erőtlenség esetében (II.2.4. Ábra) szintén az oblong fehér és a közepes kerek fehér tablettá váltott ki a többinél magasabb (a sárga és a piros tablettánál szignifikánsan magasabb értékű) elvárásokat.

A szédülés esetében (II.2.5. Ábra) a fehér közepes méretű kerek, és a fehér kisméretű kerek tablettá átlagpontszáma volt a legalacsonyabb.

Gyomorfájás, gyomorégés típusú elvárásokat legkevésbé (minden más tablettánál kisebb mértékben) a kicsi kerek fehér tablettá indukált (II.2.5. Ábra). Csak a három fehér tablettát figyelembe véve a közepes méretű kerek és az oblong tablettá a kisméretűnél szignifikánsan magasabb átlagpontszámot kapott.



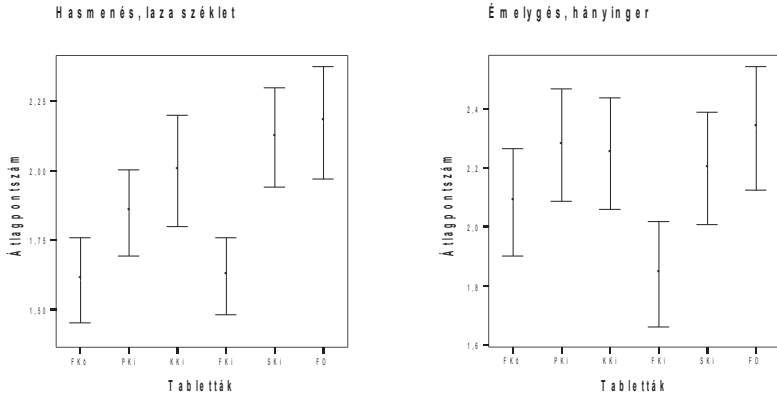
*II.2.4. Ábra. Szellemi tompaság, álmoság és fáradtság, erőtlenség - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-élvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)*



*II.2.5. Ábra. Szédülés és gyomorfájás, gyomorégés - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-élvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)*

*Hasmenés, laza széklet* típusú elvárásokat legkevésbé a közepes kerek fehér és a kicsi kerek fehér tabletták váltanak ki (II.2.6. Ábra), a fehér oblong tabletta mindkét másik fehéرنél szignifikánsan magasabb pontszámot kapott.

*Az émelygés, hányinger* esetében a kicsi kerek fehér tabletta átlagpontszáma volt a legalacsonyabb, de nem tért el szignifikánsan az összes többiétől (II.2.6. Ábra). Ugyanakkor szignifikánsan kisebb volt az oblong tabletta pontszámánál.



II.2.6. Ábra. *Hasmenés, laza széklet és émelygés, hányinger - a hatféle tabletta által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)*

## II.2.4. Megbeszélés

### A mellékhatás-elvárások személyiségtényezői

A mellékhatás-elvárásokkal korreláló változókkal kapcsolatos hipotézisek egy részét nem sikerült megerősíteni: sem a korábbi saját, illetve családi tapasztalatok, sem pedig a fokozott gyógyszereszedés nem járt együtt szignifikáns mértékben a mellékhatás-pontszámmal (6. hipotézis). A diszpozicionális optimizmus szintén nem mutatott kapcsolatot a mellékhatás-elvárásokkal (5. hipotézis). A nem paraméteres korrelációs vizsgálatok alapján ugyanakkor mind a Vonásszorongás, mind a Szubjektív Testi Tünet-pontszám, mind a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám szignifikáns, 0,2 és 0,3 közötti együttjárást mutatott a mellékhatás-elvárás-pontszámmal (2-4. hipotézis). Az utóbbi három változó egymással is korrelált (hiszen a negatív affektivitás konstruktumán keresztül erősen kapcsolódnak egymáshoz), a három közül a logisztikus regressziós egyenletben végül a Szubjektív Testi Tünet-pontszám és a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám bizonyult szignifikáns prediktornak. A lineáris regressziós vizsgálatban kapott sztenderdizált  $\beta$ -együtthatók (0,32 vs. 0,22) alapján az mondható el, hogy a Szubjektív Testi Tünet pontszám hatása jelentősebb mértékű. A nem és a mellékhatás-pontszám között a korrelációs vizsgálat nem mutatott ki szignifikáns mértékű együttjárást (1. hipotézis), ám a logisztikus regressziós egyenletben a nem mégis szignifikáns prediktorként jelent meg (a női nem magasabb pontszámokat jelzett előre). Mindez a lineáris regressziós egyenletben még tendenciaszinten sem jelent meg, ezért valószínűsíthetően az elvárás-pontszám binárisra való konverziója (*median split*) következtében létrejött műtermékről van szó, a kapcsolat nem tekinthető valósnak.

### A tabletták külalakja által generált mellékhatás-elvárások

Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy (legalábbis a vizsgált 10 mellékhatást figyelembe véve) a fehér tablettaszín bizonyult a „legártalmatlanabbnak”, vagyis az azonos alakú-méretű tabletták közül ez a szín indukálta a legkisebb összesített elvárás pontszámot. Csak a fehér tablettákat figyelembe véve az oblong forma összességében magasabb pontszámokat kapott mindkét másik tablettánál, ezzel megerősítve a 8. vizsgálati hipotézist.

Az emésztőszerveket érintő mellékhatások (*émelegység, hányinger; hasmenés, laza széklet; gyomorfájás, gyomorégés*) tekintetében a 9. hipotézisnek megfelelően a fehér tabletták

közül szintén az oblong bizonyult a „legveszélyesebbnek”, bár átlagpontszáma rendszerint nem volt nagyobb egyes színes tablettáknál.

Az egyértelműen aktiváló típusú mellékhatások (*izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzet, gyors szívverés; magas vérnyomás*) esetében a 10. hipotézisnek megfelelően a piros tableta erősebb elvárásokat indukált a többinél, ám ez a sárga tablettára nem teljesült.

Nem sikerült megerősíteni ugyanakkor a 10. hipotézis hideg színnel, illetve a fehér színnel kapcsolatos részét: a nyugtató típusú mellékhatások (*szellemi tompaság, álmoság; fáradtság, erőtlenység*) esetében az oblong és a közepes méretű kerek fehér tableta átlagértékei voltak a legmagasabbak és a különböző színű kisméretű tabletták pontszámai között nem voltak szignifikánsak a különbségek (bár mindkét esetben a kék és a fehér tableta átlagértékei magasabbak a piros és a sárga tablettáénál).

A *fejfájás* és a *szédülés* esetében nem dönthető el egyértelműen, hogy serkentő vagy nyugtató típusú mellékhatásról van szó, a különböző tabletták átlagpontszámainak mintázata viszont meglehetősen hasonló (2.2. és 2.5. *Ábra*). A különböző színű kis kerek tabletták között nem voltak szignifikáns különbségek, bár a színsoron belül a fehér tableta átlagpontszáma volt a legalacsonyabb. Ennél is alacsonyabb volt ugyanakkor a közepes méretű fehér tableta átlaga. Ezt az eredményt az irodalmi adatok alapján nem sikerült jól értelmezni.

## II.2.5. Összegzés és továbblépés

Összegzésképpen elmondható, hogy a vizsgálat-sorozat második lépése (a kidolgozott elvárás-kérdőív elővizsgálata egyetemista mintán) elérte célját. A kérdőív felépítésével, érthetőségével, illetve a megfogalmazott hipotézisekkel kapcsolatban nem merültek fel problémák. Ennek alapján a kérdőíven csak egyetlen pontban változtattunk: a vizsgálat 3. fázisában a saját mellékhatás tapasztalatok felmérése a tételes felsorolás helyett a családi mellékhatás-tapasztalatokkal megegyező 5-pontos skálán történt.

## **II.3. Harmadik kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatás-elvárások és azok pszichológiai hátterének vizsgálata betegmintán**

### **II.3.1. A vizsgálat célja, hipotézisek**

A vizsgálat célja az elméleti rész végén megfogalmazott és az elővizsgálatban (2. fázis) már tesztelt hipotézisek betegmintán való tesztelése volt.

### **II.3.2. Módszer**

#### **Résztvevők**

A mintaméret *a priori* kalkulációjának szempontjai megegyeztek az előző részben (II.2.2.) leírtakkal, ennek alapján a minta kívánatos méretét itt is 120 főben határoztuk meg. A kérdőívet végül 213 kórházban fekvő beteg töltötte ki, miskolci, debreceni és budapesti kórházak különböző osztályain (*B.A.Z Megyei Kórház Idegsebészeti Osztály; SOTE Szemészeti Klinika; DEOEC Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika; DEOEC Belgyógyászati Klinika; DEOEC Ortopédiai Klinika; Szent Margit Kórház Belgyógyászati Osztályok*). A mintában pszichiátriai betegek nem voltak. A vizsgálatban mindenki önkéntesen és névtelenül vett részt és a kitöltésért nem kapott sem anyagi, sem más jellegű jutalmazást. A vizsgálat a legtöbb esetben az érintett kórházak intézményi etikai bizottságainak engedélyével, ennek hiányában az osztályvezető főorvos beleegyezésével történt. A kitöltés a kórtermekben, szükség esetén segítséggel zajlott. A résztvevelt összesen 28 fő (11,2%) utasította el. A kérdőív kitöltését megelőzően a résztvevők színlátását 4-4 Ishihara-ábrával teszteltük, egyetlen elrontott válasz a vizsgálatból való kizárással járt (ez összesen 8 személy esetében fordult elő). A kitöltők életkora 18 és 83 év között volt (átlag: 48,9 év; S.D.: 18,82; 42,3% férfi), 23%-uk alapfokú, 51,2%-uk középfokú és 25,8%-uk felsőfokú végzettséggel rendelkezett.



## Kérdőívek

A vizsgálatban használt kérdőív egyetlen különbséggel megegyezett az előző fázisban (II.2.2.) használttal: a saját mellékhatás tapasztalatok felmérése (9. kérdés) a tételes felsorolás helyett a családi mellékhatás-tapasztalatokkal megegyező 5-pontos Likert-skálán történt (2. Függelék). A kérdőív kitöltése a betegek esetében átlagosan 25-30 percet vett igénybe.

A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia-értékei megfelelőnek bizonyultak (II.3.1. Táblázat).

skála [tételszám]	Cronbach- $\alpha$
PHQ-15 [14]	0,75
STAI-T [20]	0,90
LOT-R [6]	0,65
SSAS [10]	0,74

II.3.1. Táblázat. A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói

## II.3.3. Eredmények

### A mellékhatás-elvárások személyiség tényezői

Az egyes mellékhatás-elvárásokat (10-féle) tablettánként összegezve itt is mind a hat gyógyszer esetében kiszámítottuk az adott külalakú gyógyszerhez tartozó elvárás-pontszámokat, és ezek összege adta ki végül az adott személy teljes mellékhatás-elvárás pontszámát, ami elméletileg 60 és 300 közötti értékeket vehetett fel. A valóságban a teljes elvárás-pontszám 60 és 180 között alakult (átlag: 108,18; S.D.: 30,67). Az elvégzett *t-próba* eredményei alapján a betegek elváráspontszámainak átlaga szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az egyetemistákénál ( $t(329) = 4,316$ ;  $p < 0,001$ ;  $d = 0,48$ ).

A további elemzések során felhasználandó statisztikai módszerek megválasztásához normalitásvizsgálatokat végeztünk (Kolmogorov-Smirnov-próbák, valamint a hisztogrammok vizuális vizsgálata). A Kolmogorov-Smirnov-próbák eredményeit, illetve a mért változók leíró statisztikai adatait a II.3.2. Táblázat foglalja össze.

Változó	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték	Kolmogorov-Smirnov statisztika
PHQ-15	1,77±0,371	1-3	0,825
STAI-T	46,84±9,758	27-71	<b>1,410*</b>
LOT-R	20,98±4,693	6-30	1,138
SSAS	29,69±6,955	10-49	1,227
Teljes elvárás-pontszám	108,18±30,674	60-180	1,280
Gyógyszerhasználat gyakorisága	3,54±1,229	1-5	<b>3,033***</b>
Mellékhatások gyakorisága a családban	2,50±0,978	1-5	<b>2,843***</b>
Mellékhatások gyakorisága saját tapasztalat alapján	2,07±1,041	1-5	<b>3,674***</b>

*II.3.2. Táblázat. A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók normalitásvizsgálatának adatai (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )*

Mivel számos változó nem normális-eloszlásúnak bizonyult, a korrelációs vizsgálatokat itt is nem-paraméteres módszerrel (Kendall-tau együtthatók) végeztük el (II.3.3. Táblázat).

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1. nem	1	0,08	0,080	0,03	0,01	-0,09	0,01	0,15*	-0,01
2. PHQ-15		1	0,31***	-0,22***	0,26***	0,18**	-0,01	0,24***	0,15*
3. STAI-T			1	-0,48***	0,16**	0,21***	-0,06	0,16**	-0,01
4. LOT-R				1	-0,13**	-0,15**	-0,11*	-0,04	0,02
5. SSAS					1	0,02	0,13*	0,12*	0,28***
6. Gyógyszerhasználat gyakorisága						1	-0,01	0,12*	-0,16**
7. Mellékhatások a családban							1	0,30***	0,23**
8. Saját mellékhatás tapasztalatok								1	0,08
9. Teljes elvárás-pontszám									1

*II.3.3. Táblázat. Az elemzések során felhasznált változók együjtjárásai (Kendall-tau együtthatók; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )*

A normalitási kritérium sérülése miatt az egyes változók prediktív értékét többváltozós bináris logisztikus regressziós vizsgálattal teszteltük, aminek kimeneti (függő) változója a bináris formára konvertált (medián mentén kettéosztott) teljes elvárás-pontszám lett. Az analízis első lépésében a nemet, majd a korábbi tapasztalatokkal kapcsolatos változókat (gyógyszerhasználat gyakorisága, mellékhatások a családban, saját mellékhatás-tapasztalatok), végül a négy vizsgált pszichológiai változót léptettük be. A három egyenletből csak az utolsó bizonyult szignifikánsnak ( $p < 0,001$ ), a modell magyarázó erejét jellemző Cox & Snell  $R^2$ , illetve Nagelkerke  $R^2$  paraméterek értéke 0,164, illetve 0,221 volt. A harmadik egyenlet paramétereit a II.3.4. Táblázat foglalja össze, a teljes elvárás-pontszám szignifikáns prediktorának eszerint a Szubjektív Testi Tünet pontszám és a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám bizonyult.

Változó	B	S.E.	Exp(B)	p
Nem	-0,259	0,348	0,772	0,457
Gyógyszerhasználat gyakorisága	-0,260	0,149	0,771	0,080
Mellékhatások gyakorisága a családban	0,108	0,191	1,114	0,571
Saját mellékhatás-tapasztalatok	-0,014	0,192	0,986	0,940
STAI-T	0,001	0,027	1,001	0,974
LOT-R	-0,005	0,049	0,995	0,921
<b>PHQ-15</b>	<b>1,251</b>	<b>0,587</b>	<b>3,492</b>	<b>0,033</b>
<b>SSAS</b>	<b>0,099</b>	<b>0,028</b>	<b>1,104</b>	<b>&lt; 0,001</b>

*II.3.4. Táblázat. A többváltozós bináris logisztikus regresszió-analízis utolsó lépésének eredményei (kimeneti változó: teljes elvárás-pontszám bináris formája)*

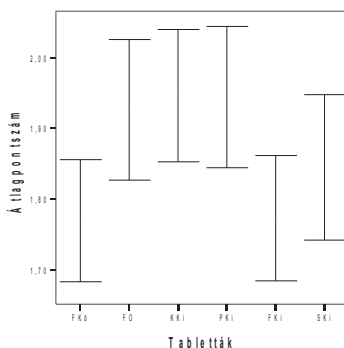
A vizsgálatot az előző fázishoz hasonlóan többszörös lineáris regressziós módszerrel is megismételtük. A változók beléptetésének sorrendje mindenben megegyezett a bináris regressziós vizsgálatnál leírtakkal. A harmadik egyenletben ( $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,246$ ) a gyógyszerhasználat gyakorisága ( $p < 0,01$ ;  $B = -0,21$ ), a családi mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága ( $p < 0,01$ ;  $B = 0,25$ ), valamint a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám ( $p < 0,01$ ;  $B = 0,29$ ) bizonyult szignifikáns prediktornak, a Szubjektív Testi Tünet pontszám viszont nem ( $p = 0,327$ ).

## A tabletták külalakja által generált mellékhatás-elvárások

A 10 mellékhatás-pontszámot tablettánként összegezve és átlagolva az egyes tablettákra jellemző teljes mellékhatás-elvárás pontszámot kapjuk meg (II.3.5. Táblázat). A hat tablettára teljes mellékhatás-elvárás pontszámainak átlagait összetartozó mintás (*repeated measure*) variancia-analízissel hasonlítottuk össze. Az elemzés szignifikáns különbségeket mutatott ( $F(5) = 7,204$ ;  $p < 0,001$ ), a *post hoc* elemzések alapján a fehér kicsi kerek (FKi) tablettára és a fehér közepes kerek (FKö) tablettára pontszámok bizonyultak a legalacsonyabbnak, de a különbségek nem voltak szignifikánsak (II.3.1. ábra). A fehér tabletták közül az oblong mindkét másiknál szignifikánsan magasabb átlagpontszámot kapott.

Tabletta	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték
FKö	1,77±0,639	1,0-4,4
FO	1,93±0,727	1,0-4,7
KKi	1,95±0,683	1,0-4,6
PKi	1,94±0,741	1,0-4,0
FKi	1,78±0,653	1,0-4,2
SKi	1,84±0,751	1,0-5,0

II.3.5. Táblázat. Az egyes tabletták átlagos mellékhatás-elvárás pontszámainak leíró statisztikai adatai



II.3.1. Ábra. A tabletták összesített mellékhatás-elvárás pontszámai (95%-os konfidencia intervallumok)

Mind a tíz mellékhatás esetében a hat tablettára adott pontszámok átlagaként definiáltuk a teljes átlagpontszámot. Ezek leíró statisztikai adatait a *II.3.6. Táblázat* foglalja össze.

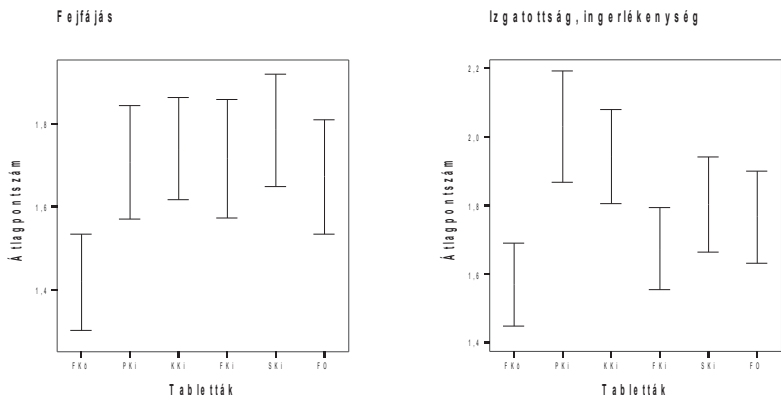
Mellékhatás	Átlag±S.D.
Fáradtság, erőtlenség	2,07±0,767
Szellemi tompaság, álmoság	2,05±0,704
Gyomorfájás, gyomorégés	1,94±0,658
Émelygés, hányinger	1,91±0,704
Szédülés	1,89±0,726
Szívdobogásérzet, gyors szívverés	1,88±0,679
Izgatottság, ingerlékenység	1,80±0,651
Magas vérnyomás	1,73±0,688
Hasmenés, laza széklet	1,73±0,626
Fejfájás	1,67±0,611

*II.3.6. Táblázat. Az egyes mellékhatások összegzett átlagpontszámainak leíró statisztikai adatai*

Mind a tíz vizsgált mellékhatás esetében összetartozó mintás (*repeated measure*) varianciaanalízissel és páronkénti *post hoc* analízissel vizsgáltuk a hat tablettára adott átlagos mellékhatás-elvárás pontszámok viszonyát. A különbségek kilenc esetben (azaz a *fáradtság, erőtlenség* kivételével mindenhol) szignifikánsak voltak, vagyis az átlagok között statisztikailag jelentős eltérések voltak. A varianciaanalízisek paramétereit a *II.3.7. Táblázat* foglalja össze.

Mellékhatás	F(df)	p
Fejfájás	5,847(5)	< 0,001
Izgatottság, ingerlékenység	8,593(5)	< 0,001
Gyomorfájás, gyomorégés	7,571(5)	< 0,001
Szívdobogásérzés, gyors szívverés	8,177(5)	< 0,001
Szellemi tompaság, álmoság	5,150(5)	< 0,001
Émelygés, hányinger	6,321(5)	< 0,001
Magas vérnyomás	7,948(5)	< 0,001
Hasmenés, laza széklet	8,521(5)	< 0,001
Szédülés	6,312(5)	< 0,001
Fáradtság, erőtlenség	1,871(5)	0,097

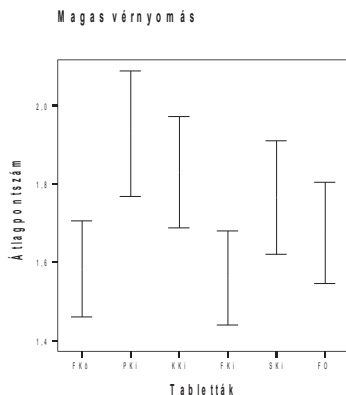
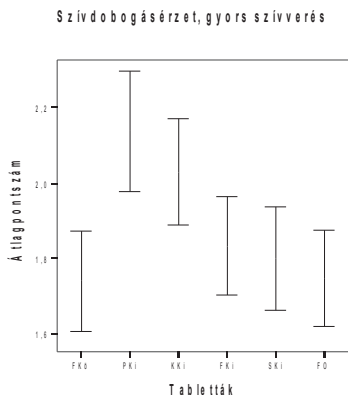
*II.3.7. Táblázat. Az egyes mellékhatás-pontszámok átlagainak tabletták közötti viszonyait vizsgáló varianciaanalízisek fontosabb paramétereit*



II.3.2. Ábra. Fejfájás és izgatottság, ingerlékenység - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)

Az egyes mellékhatásokat részletesen is megvizsgálva a következők mondhatók el.

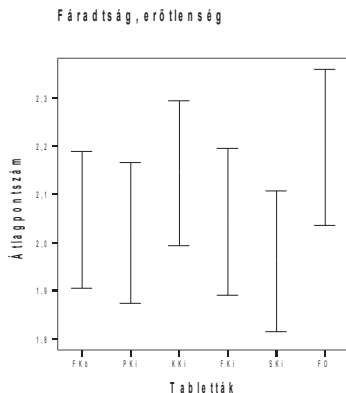
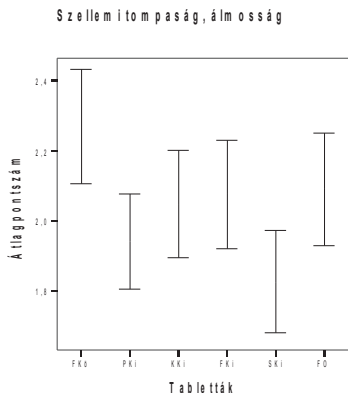
A fejfájás esetében (II.3.2. Ábra) az egyetemista mintához hasonlóan a közepes kerek fehér tablettá esetében tapasztalható a legkisebb elvárás-átlag, és ez az érték (az egyetemista mintával ellentétben) minden más tablettá átlagától szignifikáns mértékben eltér. Az izgatottság, ingerlékenység, a szívdobogásérzet, gyors szívverés és a magas vérnyomás esetében esetében (II.3.2. és II.3.3. Ábra) az elővizsgálathoz hasonlóan a piros tablettá átlagpontszáma a legmagasabb, de nem szignifikánsan magasabb a többinél. Mindhárom esetben feltűnő a kék tablettá magas és a fehér közepes méretű tablettá alacsony pontszáma. Érdeemes megjegyezni azt, hogy a színsoron belül a fehér tablettá a pirosnál mindenhol szignifikánsan alacsonyabb átlagpontszámot kapott, míg a sárga és a kék köztes helyet foglal el.



*II.3.3. Ábra. Szívdobogásérzet, gyors szívverés és magas vérnyomás - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)*

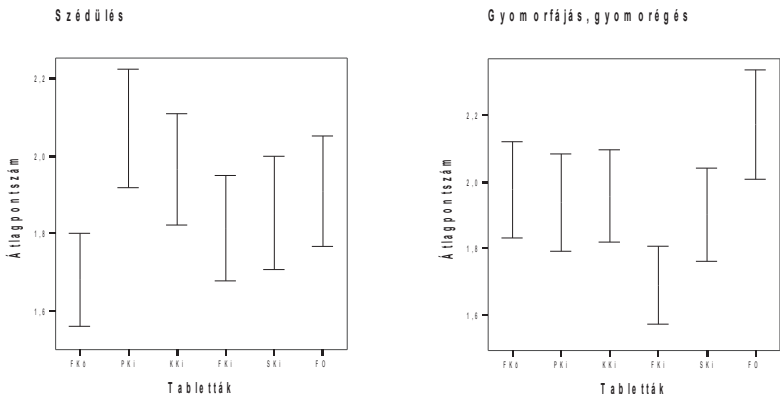
A szellemi tompaság, álmoság tekintetében (II.3.4. Ábra) a színsoron belül a két meleg színű tablettá átlaga valamivel alacsonyabb a kéknél és a fehérenél, de a különbségek nem szignifikánsak. Az elővizsgálathoz hasonlóan itt is kiugróan magas a közepes méretű fehér tablettá átlagpontszáma.

Nem voltak szignifikánsak a különbségek a fáradtság, erőtlenség esetén (II.3.4. Ábra).

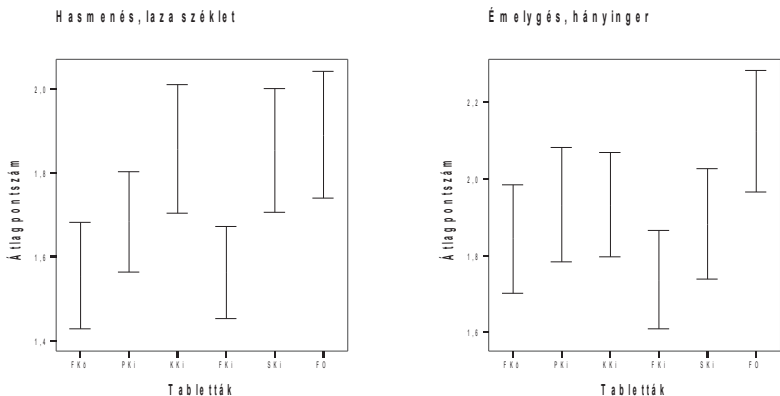


*II.3.4. Ábra. Szellemi tompaság, álmoság és fáradtság, erőtlenség - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)*

A szédülés esetében (II.3.5. Ábra) a kisméretű kerek tabletták között nincsenek statisztikailag szignifikáns különbségek. Az elővizsgálathoz hasonlóan itt is a közepes méretű fehér tablettá átlagpontszáma a legalacsonyabb, ám nem tér el szignifikáns mértékben az összes többitől.



II.3.5. Ábra. Szédülés és gyomorfájás, gyomorégés - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)



II.3.6. Ábra. Hasmenés, laza széklet és émelygés, hányinger - a hatféle tablettá által generált mellékhatás-elvárás pontszámok (95%-os konfidencia-intervallumok)



A gyomorfájás, gyomorégés és az émelygés, hányinger vonatkozásában (II.3.5. és II.3.6. Ábra) a fehér oblong tablettá pontszáma szignifikánsan magasabb a kis kerek fehér tablettáénál, ám ez nem teljesül a közepes méretű kerek fehér tablettá esetében.

A hasmenés, laza széklet esetében (II.3.6. Ábra) viszont az oblong tablettá pontszáma mindkét másik fehér tablettáénál szignifikánsan magasabb volt.

### II.3.4. Megbeszélés

#### A mellékhatás-elvárások személyiségtényezői

A mellékhatás-elvárásokkal korreláló változókkal kapcsolatos hipotézisek egy részét a betegmintán sikerült megerősíteni: a nem paraméteres korrelációs vizsgálatok alapján a Szubjektív Testi Tünet-pontszám (3. hipotézis), a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám (4. hipotézis), valamint a családban tapasztalt mellékhatások gyakorisága (6. hipotézis részben) is szignifikáns együttjárást mutatott a mellékhatás-elvárás-pontszámmal. Nem volt ugyanakkor statisztikailag jelentős az együttjárás a nem (1. hipotézis), a vonásszorogás (2. hipotézis) és a diszpozicionális optimizmus (5. hipotézis) esetében. Szintén nem igazolódt be a saját mellékhatás-tapasztalatok szerepével kapcsolatos feltevés, a gyógyszerzedési gyakoriság pedig egyenesen fordított arányban járt együtt a mellékhatás-pontszámmal (6. hipotézis részei).

A logisztikus regressziós egyenletben végül a Szubjektív Testi Tünet pontszám és a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám bizonyult a mellékhatás-elvárások szignifikáns prediktorának, ami jól egybecseng az elővizsgálat során tapasztaltakkal, hiszen ott (a nem mellett) szintén a Szomatoszenzoros Amplifikáció pontszám és a Szubjektív Testi Tünet pontszám bizonyult szignifikáns előrejelző változónak (ez utóbbi kapcsolat a lineáris regresszió során kiesett). A Szomatoszenzoros Amplifikáció hatásának erősségét jellemző sztenderdizált B-együttható értéke (0,29) némileg magasabb volt az előző vizsgálatban kapott értéknél (0,22).

#### A tabletták külalakja által generált mellékhatás-elvárások

Csak a fehér tablettákat figyelembe véve az elővizsgálathoz hasonlóan az oblong forma összességében mindkét másik tablettánál magasabb pontszámokat kapott, ezzel megerősítve a 8. vizsgálati hipotézist.

Az emésztőszerveket érintő mellékhatások (émelygés, hányinger; hasmenés, laza széklet; gyomorfájás, gyomorégés) tekintetében a 9. hipotézisnek megfelelően és az elővizsgálat

eredményeivel egybehangzóan a fehér tabletták közül az oblong bizonyult a „legveszélyesebbnek”, bár átlagpontszáma nem minden esetben volt szignifikánsan magasabb egyes színes tablettákénál.

Az egyértelműen aktiváló típusú mellékhatások (*izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzet, gyors szívverés; magas vérnyomás*) esetében a piros tableta a fehérenél egyértelműen erősebb elvárásokat indukált, míg a kék és a sárga köztes helyet foglal el. Így a *10. hipotézist* csak a piros-fehér viszonylatban sikerült megerősíteni (ez utóbbi eredmény egyébként szintén egybecseng az elővizsgálat eredményeivel).

Az elővizsgálathoz hasonlóan itt sem sikerült megerősíteni a *10. hipotézis* hideg (kék) színnel, illetve a fehér színnel kapcsolatos részét: a nyugtató típusú mellékhatások (*szellemi tompaság, álmoság; fáradtság, erőtlenség*) esetében a meleg színű tablettákhoz viszonyítva nem voltak jelentősen magasabbak az átlagpontszámok.

S végül a *fejfájás* és a *szédülés* esetében a különböző tabletták átlagpontszámainak mintázata az előző vizsgálat eredményeivel szintén egybecsengően meglehetősen hasonló: a különböző színű kis kerek tabletták között nem voltak szignifikáns különbségek, viszont feltűnőek a közepes méretű fehér tableta alacsony átlagpontszámai.

### II.3.5. Összegzés és továbblépés

Összegzésképpen elmondható, hogy a vizsgálat-sorozat harmadik lépésében (a gyógyszer mellékhatásokkal kapcsolatos elvárások vizsgálata betegmintán) az elővizsgálattal jórészt egybecsengő eredmények születtek. Az elvárásokat mennyiségi szempontból két személyiségváltozóval (Szubjektív Testi Tünetek, Szomatoszenzoros Amplifikáció) lehetett jól előrejelezni. Minőségi szempontból ismét fontos meghatározónak bizonyult a gyógyszerek külalakja, bár a különbségek valamivel kevésbé voltak markánsak. Ennek oka minden bizonnyal egyrészt a két minta különbözőségében (az egyetemista minta tagjainak jóval kevesebb saját tapasztalatuk lehetett a vizsgált külalakú tablettákkal), másrészt a betegminta nagyobb heterogenitásában (nagyobb szórások) keresendő. Összességében a legjelentősebbnek a piros és a fehér színű tableta közötti különbségek tűntek, ezért a vizsgálat következő fázisában ezt a két szint használtuk.

A vizsgálat-sorozat következő és egyben utolsó lépésének célja annak kiderítése volt, hogy a leírt mellékhatás-elvárások mennyire jelennek meg konkrét tünetekként is.

## II.4. Negyedik kutatási fázis. A gyógyszerek perceptuális jellemzői által generált mellékhatások és azok pszichológiai háttérének kísérletes vizsgálata

### II.4.1. A vizsgálat célja, hipotézisek

A vizsgálat sorozat 2. és 3. fázisában a gyógyszerek külalakja által indukált mellékhatás-elvárásokat és azok pszichológiai háttérét tanulmányoztuk egyetemista, illetve betegmintán. E vizsgálatok eredményeképpen megállapítottuk azt, hogy a gyógyszerek színe és/vagy mérete által indukált mellékhatás-elvárások között minőségi és mennyiségi különbségek vannak, és az elvárásokat mennyiségi szempontból egyes személyiségvonások (Szubjektív Testi Tünetek, Szomatoszenzoros Amplifikáció) jól előrejelzik.

Bár a mellékhatás-elvárások önmagukban is fontos szerepet játszhatnak az egészséggel betegséggel kapcsolatos számos területen (a legfontosabb ezek közül a *compliance* vagy *adherence* témaköre, vagyis a terápiás utasításokhoz való ragaszkodás, ld. I.2.5.5.), ezekből az eredményekből egy fontos további kérdés is következik. Mégpedig az, hogy az elvárások mennyire jelennek meg konkrét tünetekként is. Az eddigiekkel ellentétben e kérdés vizsgálatára a kísérletes módszer tűnik a legmegfelelőbbnek, ugyanakkor betegekben ilyen kísérletek nyilvánvaló etikai és módszertani okokból nem végezhetők (I.2.3.3. szakasz). Mindezt átgondolva a kérdés kísérletes vizsgálata során visszatértünk az egyetemista mintához.

A kísérletes módszer korlátai (idő- és munkaigény, stb.) miatt két különböző színű tablettá mellékhatásait hasonlítottuk össze. Az előző két vizsgálat eredményei alapján választásunk a piros és a fehér színre esett, mivel ezek között adódtak a legnagyobb különbségek (a vizsgálat részleteit ld. Köteles és Bárdos, 2009d).

Jelen vizsgálat hipotézisei a következők voltak (részletesebben ld. I.4. szakasz):

- a fokozott mértékű szomatoszenzoros amplifikációs és szomatizációs hajlam több gyógyszer mellékhatással jár együtt (3-4. hipotézis), míg a diszpozicionális optimizmus egyfajta védőfaktoraként működik (5. hipotézis);
- szintén fokozott tünetképzéssel jár a mellékhatásokkal kapcsolatos családi, illetve saját tapasztalatok nagyobb száma (6. hipotézis);
- a fokozott elvárások és a tünetképzés között is pozitív együttjárás mutatható ki (7. hipotézis);
- a piros színű tablettá inkább serkentő, míg a fehér színű inkább nyugtató típusú elvárásokat és mellékhatásokat indukál (10. hipotézis).

## II.4.2. Módszer

### Résztevők

A vizsgálatban 38 önkéntesen jelentkező egyetemi hallgató (csak nők; 18 és 27 év között, átlagéletkor: 20,6±2,02 év) vett részt. A részvételért senki nem kapott sem anyagi, sem más jellegű (pl. kreditpont) jutalmazást. A résztvevők személyi adatainak kezelése és védelme mindenben az etikai bizottság által elfogadott kutatási tervben leírtaknak megfelelően történt. A vizsgálat kizárási kritériumai a következők voltak: színlátásbeli problémák, pillanatnyilag fennálló bármilyen komolyabb vagy enyhébb betegség, probléma, illetve tünet (pl. megfázás, menstruációval együtt járó panaszok, stb.), valamint bármilyen, a gyógyszerek betegtájékoztatóján feltüntetett kontraindikáció (pl. gyomorfekély, súlyos máj- vagy veseelégtelenség, gyógyszerallergia) megléte.

### A felhasznált tabletták

Két recept nélkül kapható nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszer szerepelt a vizsgálatban, hatóanyagként mindkettő 200 mg ibuprofent tartalmazott (a megengedett napi adag egyhatodát, ami egészséges személyeken ártalmatlannak tekinthető). A két szer külalakja lényegében megegyezett (11 mm átmérőjű, mindkét oldalon konvex drazsék, ld. 3. Függelék), az egyetlen különbség a bevonat volt: az egyiknél fehér, a másiknál élénkpiros.

### Kérdőívek

A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia-értékei a korábbiakhoz hasonlóan megfelelőnek bizonyultak (II.4.1. Táblázat).

skála [tételszám]	Cronbach- $\alpha$
PHQ-15 [15]	0,68
LOT-R [6]	0,81
SSAS [10]	0,77
Kooperativitási torzítás [4]	0,69
STAI-S T0; T1	0,91; 0,92

II.4.1. Táblázat. A vizsgálatban felhasznált pszichológiai skálák belső konzisztencia mutatói

*Állapotszorongás kérdőív (STAI-S; Spielberg és mtsai, 1970)*

A pillanatnyi szorongási szint mérésére a Spielberg-féle Állapot- és Vonásszorongás Kérdőív magyar változatának (Sipos és mtsai, 1994) 20 tételét használtuk. A kérdőív a pillanatnyi szorongással kapcsolatba hozható testi és pszichés állapotokat (pl. „nyugodtnak érzem magam”; „zaklatott vagyok”; „túlzottan feldúlt és izgatott vagyok”) értékelteti 4-pontos Likert skálán. Az állapotszorongás pontszámot a megfelelő tételek megfordítása után a 20 tételre adott pontérték összegeként kaptuk meg (minimum: 20 pont, maximum: 80 pont).

*Életszemlélet Teszt átdolgozott változat (LOT-R), Szubjektív Teszt Tünet Skála (PHQ-15), Szomatoszenzoros Amplifikáció (SSAS)*

E skálák leírása a *II.1.2. szakaszban* található meg.

*A családban tapasztalt mellékhatások gyakorisága, illetve saját mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága (1-1 kérdés)*

Ld. a *II.2.2. szakaszt*.

*Kooperativitási torzítás kérdőív*

A résztvevők kooperativitási torzításának kontrollálására kidolgozott 4 tételes mérőeszköz, ami a kísérletvezető együttműködési készségére, professzionalitására és személyes vonzóságára, valamint az egész vizsgálat professzionalitására kérdez rá 5-pontos Likert-skálákon (*4. Függelék*). A skála minimális pontszáma 4, maximumértéke 20 pont, fordított tételeket nem tartalmaz.

*Várt, illetve tapasztalt tünetek*

13 gyakran említett és tapasztalt tünet (*fejfájás; szédülés; izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzés, gyors szívverés; szellemi tompaság, álmoság; fáradtság, erőtlenség; szájszárazság; fülzúgás, fülcsengés; szemkáprázás; gyomorfájás, gyomorégés; émelygés, hányinger; hasi fájdalom*) és egy egyéb kategória szerepelt a két listán. A résztvevőknek 5-pontos Likert-skálákon kellett értékelni a tünetek előzetesen várt bekövetkezési valószínűségét (*0: biztosan nem, 1: valószínűleg nem, 2: talán, 3: valószínűleg igen, 4: biztosan*), illetve az észlelt tünetek intenzitását (*0: egyáltalán nem, 1: gyengén, 2: közepesen, 3: határozottan, 4: erősen*). A mellékhatások listáját, ami praktikus okokból eltért az előző vizsgálatokban használt listától (hiszen csak akután jelentkező és észlelhető mellékhatásokra volt értelme rákérdezni), irodalmi adatok (Reidenberg és Lowenthal, 1968; Rosenzweig és mtsai, 1993) és saját korábbi vizsgálataink (pl. Kőteles és Bárdos, 2007b) eredményei alapján változtattuk meg.

## A kísérlet menete

A vizsgálatot az illetékes etikai bizottság előzetesen engedélyezte (5. *Függelék*). A résztvevők megérkezés után részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak, majd elolvasták és aláírták a Beleegyezési Nyilatkozatot (6. *Függelék*). A résztvevők azt a tájékoztatást kapták, hogy egy akut mellékhatásokat (pl. fejfájást, gyomorégést, fáradtságot, szívdobogásérzést) kiváltó, recept nélkül kapható gyógyszert kell majd lenyelniük, és a vizsgálat célja e mellékhatások és egyes személyiségjellemzők kapcsolatának felderítése. A beleegyezési nyilatkozat aláírását követően a kísérletvezető elhagyta a helységet, a vizsgálat további részén a résztvevők egyedül, egy számítógépes program utasításait követve mentek végig.

Az első lépésben a résztvevők színlátását ellenőriztük 4-4 Ishihara-ábrával (egyetlen résztvevő esetében sem derült ki probléma), majd a korábbi saját és családi mellékhatástapasztalatokkal kapcsolatos kérdések kerültek megválaszolásra. Ezután kitöltötték az állapotszorongás kérdőívet (T0 = alapszint), és a vizsgált pszichológiai skálákat (Kooperativitási torzítás, LOT-R, PHQ-15, SSAS).

Ezt követően kinyitottak egy lezárt borítékot, amiben egy átlátszó falú, egyetlen tablettát tartalmazó fiola volt (3. *Függelék*; a piros vagy fehér tablettá random módon került a borítékba, így a kísérletvezető nem tudta, hogy ki milyen gyógyszert kap és akaratlanul sem befolyásolhatta az eredményeket). A résztvevők következő feladata a fiolán található kód bemásolása volt a számítógépbe, így akaratlanul is alaposan szemügyre kellett venniük a gyógyszert. Ezután (immár a gyógyszer kinézetének ismeretében), felmértük a mellékhatásokkal kapcsolatos elvárásokat, és a pillanatnyi szorongási szintet (T1).

A gyógyszer lenyelését követően a résztvevők 10 percen keresztül figyelték magukat, és az instrukciónak megfelelően a számítógépes lista segítségével azonnal regisztráltak minden észlelt mellékhatást.

Az utolsó stádiumban megkérdeztük a résztvevőket, hogy van-e elképzelésük arról, hogy milyen gyógyszert nyeltek le, biztosítottuk őket a tapasztalt tünetek átmeneti és enyhe voltáról, s végül felvilágosítottuk őket a kísérlet valódi céljáról. A vizsgálatok befejezését követően senki nem számolt be maradandó tünetekről vagy tartós egészségügyi következményekről.

### II.4.3. Eredmények

#### A mellékhatások háttérében álló személyiségtényezők

A mellékhatás-elvárások és a tapasztalt mellékhatások (14-14-féle) egyedi pontszámait összegezve számítottuk ki a résztvevők teljes elvárás-, illetve teljes tünet-pontszámát. Az állapotszorongás-különbség kiszámításához a T0 időpontban mért értéket kivontuk a T1 értékéből. Mivel a két változó a Kolmogorov-Smirnov-tesztek eredménye szerint nem bizonyult normál-eloszlásúnak, a két átlagot nem paraméteres statisztikai próbával hasonlítottuk össze. Ennek eredménye alapján a résztvevők átlagos szorongási szintje a két időpont között nem változott szignifikáns mértékben (Wilcoxon-próba;  $Z = -0,112$ ,  $p = 0,911$ ).

A további elemzések során felhasználandó statisztikai módszerek megválasztásához a korábbiakhoz hasonlóan első lépésben normalitásvizsgálatokat végeztünk (Kolmogorov-Smirnov-próbák, valamint a hisztogramok vizuális vizsgálata). A Kolmogorov-Smirnov-próbák eredményeit, illetve a mért változók leíró statisztikai adatait a II.4.2. Táblázat foglalja össze.

Változó	Átlag±S.D.	Minimum-maximum érték	Kolmogorov-Smirnov statisztika
Mellékhatások gyakorisága a családban	1,92±0,749	1-3	<b>1,394*</b>
Mellékhatások gyakorisága saját tapasztalat alapján	1,95±0,769	1-3	1,304
Kooperativitás	14,58±1,718	10-16	<b>1,662**</b>
STAI-S különbség	0,34±3,379	-8 - 9	0,681
LOT-R	16,71±4,603	6-23	1,662
PHQ-15	1,44±0,205	1,07-2,0	0,745
SSAS	30,00±5,546	13-41	0,782
Teljes elvárás-pontszám	15,84±6,020	3-26	0,876
Teljes tünetpontszám	7,00±2,536	2-13	0,811

II.4.2. Táblázat. A korrelációs és regressziós vizsgálatok során felhasznált változók leíró statisztikai adatai, illetve a normalitásvizsgálatok adatai (a nem normál-eloszlású változók értékeit vastag betűvel jelöltük, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ )

Mivel a változók döntő többsége normál-eloszlásúnak bizonyult, a további vizsgálatokat paraméteres módszerekkel (Pearson korreláció, illetve többváltozós lineáris regresszió-analízis) végeztük el. A tapasztalt együttjárásokat a *II.4.3. Táblázat* foglalja össze.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1. Mellékhatások gyakorisága a családban	1	0,04	-0,28	0,19	0,07	0,12	0,23	0,28	0,18
2. Mellékhatások gyakorisága saját tapasztalat alapján		1	0,04	0,11	-0,09	0,43**	0,29	-0,09	0,51**
3. Kooperativitás			1	0,22	0,31	-0,08	-0,07	-0,11	-0,19
4. STAI-S különbség				1	-0,02	-0,05	0,16	0,01	0,15
5. LOT-R					1	-0,21	-0,20	0,11	-0,29
6. PHQ-15						1	0,49**	0,10	0,66***
7. SSAS							1	0,34*	0,67***
8. Teljes elvárás-pontszám								1	0,37*
9. Teljes tünetpontszám									1

*II.4.3. Táblázat. Az elemzések során felhasznált felhasznált változók együttjárásai (Pearson-együtthatók; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )*

Az egyes változók prediktív értékét többváltozós lineáris regressziós vizsgálattal teszteltük, aminek kimeneti (függő) változója a teljes tünetpontszám volt. Az analízis első lépésében a családi és a saját mellékhatás-tapasztalatok gyakoriságát, majd (2. lépés) a kooperativitás és az elvárás pontszámot, (3. lépés) a szorongási szintek különbségét és a kapott tablettát (fehér = 0, piros = 1), s végül (4. lépés) a három vizsgált személyiségváltozót (LOT-R, PHQ-15, SSAS) léptettük be az egyenletbe. Mind a négy egyenlet szignifikánsnak bizonyult, a végső egyenlet a teljes variancia 73,5%-át magyarázta ( $p < 0,001$ ). A négy egyenlet paramétereit a *II.4.4. Táblázat* foglalja össze. A teljes tünetpontszám szignifikáns prediktorának a saját korábbi mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága, az elvárás-pontszám, valamint a Szubjektív Testi Tünet pontszám és a Szomatosenzoros Amplifikáció pontszám bizonyult.



Változó	B	S.E.	Sztenderdizált B	p
1. lépés ( $R^2 = 0,290$ ; $p = 0,003$ )				
Mellékhatások gyakorisága a családban	0,558	0,483	0,165	0,255
<b>Saját mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága</b>	<b>1,668</b>	<b>0,470</b>	<b>0,506</b>	<b>0,001</b>
2. lépés ( $\Delta R^2 = 0,172$ ; $p = 0,010$ )				
Mellékhatások gyakorisága a családban	0,011	0,469	0,003	0,982
<b>Saját mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága</b>	<b>1,831</b>	<b>0,424</b>	<b>0,555</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Elvárás-pontszám</b>	<b>0,167</b>	<b>0,056</b>	<b>0,397</b>	<b>0,006</b>
Kooperativitás-pontszám	-0,247	0,197	-0,168	0,217
3. lépés ( $\Delta R^2 = 0,021$ ; $p = 0,547$ )				
Mellékhatások gyakorisága a családban	-0,140	0,493	-0,041	0,799
<b>Saját mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága</b>	<b>1,766</b>	<b>0,433</b>	<b>0,536</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Elvárás-pontszám</b>	<b>0,186</b>	<b>0,061</b>	<b>0,442</b>	<b>0,004</b>
Kooperativitás-pontszám	-0,260	0,199	-0,176	0,202
Szorongás-különbség	0,069	0,102	0,090	0,505
Tablettaszín	-0,592	0,699	-0,118	0,403
4. lépés ( $\Delta R^2 = 0,252$ ; $p < 0,001$ )				
Mellékhatások gyakorisága a családban	-0,202	0,378	-0,060	0,598
<b>Saját mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága</b>	<b>0,953</b>	<b>0,367</b>	<b>0,289</b>	<b>0,015</b>
<b>Elvárás-pontszám</b>	<b>0,129</b>	<b>0,051</b>	<b>0,305</b>	<b>0,018</b>
Kooperativitás-pontszám	-0,140	0,161	-0,095	0,393
Szorongás-különbség	0,074	0,079	0,097	0,353
Tablettaszín	-0,336	0,545	-0,067	0,543
LOT-R	-0,076	0,061	-0,138	0,224
<b>PHQ-15</b>	<b>4,277</b>	<b>1,513</b>	<b>0,346</b>	<b>0,009</b>
<b>SSAS</b>	<b>0,123</b>	<b>0,059</b>	<b>0,269</b>	<b>0,047</b>

II.4.4. Táblázat. A többváltozós lineáris regresszió-analízis eredményei (kimeneti változó: teljes tünetpontszám). A szignifikáns prediktorokat vastag betűvel jelöltük.

#### A különböző színű tabletták által kiváltott elvárások, illetve mellékhatások

A kétféle tablettá által kiváltott teljes elvárás-, illetve tünet-pontszámokat független mintás t-tesztekkel hasonlítottuk össze. A két teszt eredményei alapján a piros és a fehér tablettá között sem a kiváltott elvárások ( $t(36) = -1,895$ ;  $p = 0,066$ ;  $d = 0,615$ ), sem a kiváltott tünetek ( $t(36) = 0,379$ ;  $p = 0,707$ ;  $d = 0,123$ ) tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Tünetek	Korreláció
<b>Fejfájás</b>	<b>0,43**</b>
Szédülés	0,07
<b>Izgatottság, ingerlékenység</b>	<b>0,33*</b>
Szívdobogásérzés, gyors szívverés	0,25
<b>Szellemi tompaság, álmoság</b>	<b>0,42**</b>
Fáradtság, erőtlenység	0,19
Szájszárazság	-0,09
Fülzúgás, fülcsengés	-0,02
Szemkáprázás	-0,04
Légszomj	-0,09
<b>Gyomorfájás, gyomorégés</b>	<b>0,33*</b>
Émelygés, hányinger	0,13
Hasi fájdalom	-0,20
<b>Egyéb tünetek</b>	<b>0,42**</b>
<b>Teljes tünetszámok</b>	<b>0,30*</b>

*II.4.5. Táblázat. A várt és a tapasztalt mellékhatás-pontszámok közötti együjtjárások (Kendall-tau együtthatók; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ )*

A várt és a tapasztalt mellékhatás-pontszámok között a 14 esetből ötben (*fejfájás; izgatottság, ingerlékenység; szellemi tompaság, álmoság; gyomorfájás, gyomorégés; egyéb tünetek*), valamint a teljes tünetszámok tekintetében tapasztaltunk szignifikáns együjtjárást (*II.4.5. Táblázat*).

A továbbiakban az elvárás és a tünet-pontszámokat minden egyes mellékhatás esetében bináris formára konvertáltuk (0: egyáltalán nem várta/tapasztalta; 1: valamilyen mértékben várta/tapasztalta). A résztvevők átlagosan 9,52 (2-14; SD = 3.37) mellékhatást vártak és átlagosan 6,21-et (2-10; SD = 1,89) tapasztaltak. A várt és a tapasztalt mellékhatások előfordulási gyakoriságát a *II.4.6. Táblázat* foglalja össze.

Tünetek	Elvárások	Tapasztalt tünetek
Fáradtság, erőtlenység	86,8%	50,0%
Fejfájás	81,6%	50,0%
Szédülés	81,6%	55,3%
Gyomorfájás, gyomórégés	78,9%	31,6%
Émelygés, hányinger	73,7%	36,8%
Szellemi tompaság, álmoság	71,1%	47,4%
Szívdobogásérzés, gyors szívverés	68,4%	44,7%
Szájszárazság	65,8%	42,1%
Szemkáprázás	63,2%	44,7%
Hasi fájdalom	63,2%	34,2%
Egyéb tünetek	60,5%	60,5%
Izgatottság, ingerlékenység	57,9%	36,8%
Fülzúgás, fülcsengés	55,3%	39,5%
Légszomj	44,7%	47,4%

*II.4.6. Táblázat. A várt és a tapasztalt tünetek előfordulási gyakorisága a résztvevők körében*

Az elvárások és a tablettaszínek összefüggését minden egyes tünet esetében Fisher-féle egzakt teszttel vizsgáltuk (2x2-es kontingencia-táblákkal: tablettá színe x az elvárás megléte), és hasonlóan jártunk el a tapasztalt tünetek esetében is.

Az elvárások vonatkozásában 7, a tapasztalt tünetek vonatkozásában pedig 6 esetben találtunk szignifikáns preferenciát (vagyis az elméletileg várható eloszlástól való eltérést), ebből 4 esetben (*izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzés, gyors szívverés; szellemi tompaság, álmoság; egyéb tünetek*) a preferencia mind az elvárások, mind a tapasztalt tünetek esetében kimutatható volt. Az eredményeket a *II.4.7. Táblázat* foglalja össze.

Tünetek	Elvárások	Tapasztalt tünetek
Fejfájás	piros**	-
Szédülés	-	-
Izgatottság, ingerlékenység	piros**	piros**
Szívdobogásérzés, gyors szívverés	piros**	piros**
Szellemi tompaság, álmoság	fehér**	fehér***
Fáradtság, erőtlenség	-	-
Szájszárazság	piros*	-
Fülzúgás, fülcsengés	-	-
Szemkápázás	-	fehér**
Légszomj	piros**	-
Gyomorfájás, gyomorégés	-	fehér*
Émelygés, hányinger	-	-
Hasi fájdalom	-	-
Egyéb tünetek	piros**	piros**

II.4.7. Táblázat. Az egyes tablettaszínek, valamint az elvárt és a tapasztalt mellékhatások közötti kapcsolatok (Fisher-féle egzakt tesztek eredményei, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,001$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ )

## II.4.4. Megbeszélés

### A mellékhatások háttérében álló személyiségtényezők

A tapasztalt mellékhatások háttérében álló személyiségvonások megegyeztek a 2. és a 3. vizsgálati fázisban kapott eredménnyel: szignifikáns prediktornak bizonyult a Szubjektív Testi Tünet-pontszám és a Szomatoszenzoros Amplifikáció-pontszám (3. és 4. hipotézis). Emellett a saját korábbi mellékhatás-tapasztalatok gyakorisága (6. hipotézis részben) és az elvárások erőssége (7. hipotézis) is előrejelezte a tapasztalt tünet-pontszámot. Ismét nem sikerült megerősíteni a diszpozicionális optimizmus szerepét (5. hipotézis)

Érdeemes megjegyezni, hogy a teljes elvárás-pontszám és a teljes tünetpontszám csak közepes mértékben korrelált egymással, és a 14 egyedi tünet esetében is csak 5 alkalommal találtunk közepes erősségű együttjárást. Mindez azt jelenti, hogy az előzetes (tudatos) elvárások szerepe a tünetképzésben korántsem annyira jelentős, mint azt az irodalmi adatok alapján általában feltételezik (részletesebben is visszatérünk erre az összefoglaló megbeszélésben).

Nem sikerült kimutatni az együttműködési motiváció, valamint a szorongási szint változásának hatását. Ez utóbbi annyiban is érdekes, hogy a két időpont között a résztvevők általános szorongási szintje nem fokozódott szignifikáns mértékben. Ennek magyarázatára talán az lehet, hogy a résztvevők eleve némi szorongással érkeztek (hiszen a kötelező előzetes tájékoztatásból tudhatták, hogy gyógyszer mellékhatások vizsgálatára vállalkoztak), és ez már nem emelkedett tovább a gyógyszer látványától.

### A különböző színű tabletták által kiváltott elvárások, illetve mellékhatások

A résztvevők jelentős számú (átlagosan kb. 6-féle, de legalább 2-féle) mellékhatást tapasztaltak a tableta bevételeét követően, ám a piros és a fehér tableta által kiváltott átlagos tünetpontszámok nem különböztek egymástól. Két egyértelműen aktiváció-típusú tünet volt a listában (*izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzés, gyors szívverés*) és mindkettő esetében mind az elvárások, mind a mellékhatások szintjén sikerült megerősíteni a piros színű tableta szerepét (10. hipotézis). A két nyugtató-típusú tünet (*szellemi tompaság, álmoság; fáradtság, erőtlenség*) közül csak az első járt együtt mind az elvárások, mind a konkrét mellékhatások szintjén a fehér tablettaszínnel (10. hipotézis). A fehér tablettaszín két további esetben (*szemkápírás; gyomorfájás, gyomorégés*) indukált mellékhatásokat, ami az alapul vett modell alapján nem magyarázható meg jól.

## II.4.5. Összegzés

A vizgálatsorozat utolsó fázisában ismét sikerült kimutatni két személyiségváltozó, a Szomatoszenzoros Amplifikáció és a Szubjektív Testi Tünetek (szomatizációs hajlam) fontos szerepét a nem-specifikus mellékhatások keletkezésében. Ez az eredmény teljes mértékben egybecseng a két korábbi vizsgálatban (2. és 3. fázis) tapasztaltakkal. Kimutattuk emellett a korábbi tapasztalatok és az előzetes elvárások fontosságát is, ám ez a két faktor (főleg az utóbbi) a korrelációs eredmények alapján jóval kevésbé tűnik fontosnak, mint azt az irodalomban fellelhető elméletek alapján gondolni lehet. Ezt alátámasztja az az eredmény is, miszerint az elvárások és a tapasztalt tünetek között csak az esetek kb. harmadában kaptunk szignifikáns mértékű, közepes erősségű együttjárást.

A két gyógyszerészin a vizsgálati hipotézisnek és a korábbi eredményeknek megfelelően valóban eltérő típusú mellékhatásokat indukált. Ezek a piros tabletta esetében aktiváló (*izgatottság, ingerlékenység; szívdobogásérzés, gyors szívverés*), a fehér esetében nyugtató (*szellemi tompaság, álmoság*) típusúak voltak, három további esetben (piros: *egyéb tünetek*; fehér: *szemkápázás, ill. gyomorfájás, gyomorégés*) az eredményeket nem sikerült e kategóriák mentén értelmezni.

## II.5. Az empirikus rész eredményeinek megbeszélése, következtetések

Vizsgálatsorozatunk első fázisában a Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyarítását, és a magyar változat pszichometriai elemzését végeztük el. A kérdőív jó belső konzisztenciát, valamint (a nemzetközi irodalomban közölt eredményeknek megfelelően) szignifikáns, közepes erősségű, pozitív irányú együttjárást mutatott a vonásszorongással, a depressziós tünetekkel és a szomatizációs hajlammal.

A három további vizsgálatban az elméleti rész végén megfogalmazott hipotéziseket teszteltük kérdőíves (egyetemista és betegmintán) és kísérletes módszerrel. A következőkben minden hipotézis vonatkozásában összegezzük a kapott eredményeket, ezután kísérletet teszünk ezek integrációjára.

### II.5.1. A nem szerepe a mellékhatás-elvárások kialakulásában (1. hipotézis)

Eredményeink szerint a nem lényegesen nem befolyásolja a mellékhatás-elvárásokat. Az egyetemista mintán (2. fázis) a nem nem mutatott szignifikáns együttjárást az elvárás-pontszámmal, bár a logisztikus regressziós egyenletben szignifikáns prediktornak bizonyult. A betegmintán (3. fázis) pedig egyáltalán nem találtunk összefüggést (a 4. fázisban csak nökből állt a minta), így összességében azt lehet elmondani, hogy a mellékhatás-elvárások szintjén nem sikerült nemi különbségeket kimutatni.

A tapasztalt tünetek vonatkozásában az irodalomban meglehetősen elfogadott a nők nagyobb érintettsége (bár, mint láttuk, egyes szerzők szerint ez is csak retrospektív helyzetre igaz; *I.2.4.2. szakasz*), így ezt az eredményt azzal lehet jól magyarázni, hogy az elvárások még korántsem azonosak az észlelt tünetekkel, illetve a tünetképzésnek az elvárásokon kívül más útjai is lehetségesek (ld. később).

### II.5.2. A vonásszorongás szerepe a mellékhatás-elvárások kialakulásában (2. hipotézis)

Szintén nem sikerült egyértelműen megerősíteni a vonásszorongás és a mellékhatás-elvárások kapcsolatát. Míg az egyetemista mintán alacsony (0,2 körüli) szignifikáns együttjárást tapasztaltunk, a betegminta esetében nem volt ilyen összefüggés. Úgy tűnik tehát, hogy (a konkrét tünetekkel ellentétben) a mellékhatás-elvárások kialakulásában a vonásszorongás sem játszik fontos szerepet, másképpen megfogalmazva: a tünetképzés-vonásszorongás kapcsolat

szintén nem elsősorban az elvárások mediálják.

Érdeemes megemlíteni, hogy a kísérletes vizsgálat során (kontrolláló változóként) csak állapotszorongást mértünk és itt az aktuális szorongás változásának mértéke nem állt kapcsolatban sem az elvárásokkal, sem a tapasztalt tünetekkel (hasonló eredmény született egy konceptuálisan hasonló másik vizsgálatban is, Szemerszky és mtsai, 2009b).

### **II.5.3. A szomatoszenzoros amplifikáció szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (3. hipotézis)**

A szomatoszenzoros amplifikáció szerepét mind a mellékhatás-elvárások, mind a tapasztalt mellékhatások tekintetében sikerült kimutatni. Mint azt korábban (*I.2.4.5. szakasz*) láttuk, az amplifikáció esetében nem a szenzoros input alacsony szintű felerősítéséről, sokkal inkább aktív percepciós folyamatról (egyes szerzők szerint egyenesen kognitív torzításról) van szó. Az amplifikátorok fokozott elvárásokat táplálnak általában a mellékhatások (mint testi tünetek) jelentkezésével kapcsolatban, és ez a vizsgálatsorozat negyedik, kísérletes fázisában konkrét tünetek formájában is megjelent. Összességében az mondható el, hogy a szomatoszenzoros amplifikáció mind az elvárásokat, mind a tünetképzést befolyásolja (a kísérletes vizsgálat során az elvárás- és az amplifikáció-pontszám is a tünetek független prediktorának bizonyult).

### **II.5.4. A szomatizációs hajlam szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (4. hipotézis)**

A Szubjektív Testi Tünet Skála, mint azt a leírásban láttuk (*II.1.2. szakasz*), felfogható a (nem feltétlenül patológiás mértékű) szomatizációs tendencia, illetve egyszerűen a közelmúltban tapasztalt, mindennapos testi tünetek mérőeszközeként is. A mellékhatás-elvárásokkal, illetve a jelentkező tünetekkel kapcsolatos eredmények mindkét szempontból jól magyarázhatók. Egyrésztől a nagyobb mértékű szomatizációs hajlam definíciószerűen fokozott tünetképzéssel jár. Másrésztől, ha valaki általában több nem magyarázható tünetet észlel magán, az inkább hajlamos kiváltó okot keresni (*I.2.1.15. szakasz*) e tüneteknek - és erre kevés jobb lehetőség van egy éppen beszedett, potenciálisan mellékhatásokkal is bíró gyógyszernél (Barsky és mtsai, 2002). Más szóval, ebben az esetben egyfajta téves attribúcióval állunk szemben. A vizsgálati eredmények szerint a szomatizációs hajlam mind a mellékhatás-elvárásokra, mind pedig a tünetképzésre hatást gyakorolt.



### **II.5.5. A diszpozicionális optimizmus szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (5. hipotézis)**

A diszpozicionális optimizmus sem az elvárásokkal, sem az észlelt tünetek számával-súlyosságával nem járt együtt szignifikáns mértékben, illetve a regressziós elemzések során sem bizonyult jó prediktornak egyetlen vizsgálatban sem. Ezek az eredmények ellentmondanak az irodalmi adatoknak (Geers és mtsai, 2005, ld. *I.2.4.7. szakasz*), és jelenlegi tudásunk alapján nem magyarázhatók jól.

### **II.5.6. A korábbi tapasztalatok és a gyógyszereszedési gyakoriság szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (6. hipotézis)**

Meglehetősen vegyesek lettek az eredmények a korábbi saját és családi szintű mellékhatás-tapasztalatok szerepével kapcsolatban. A 2. fázisban (egyetemisták elvárásai) nem voltak szignifikáns együttjárások, míg a 3. fázisban (betegek elvárásai) a családi tapasztalatok gyenge (0,2 körüli) együttjárást mutattak a mellékhatás-elvárás pontszámmal. A 4. fázisban (kísérlet egyetemista mintán) pedig az elvárásokkal sem a saját, sem a családi tapasztalatok nem jártak együtt. Ennek alapján az mondható el, hogy a korábbi tapasztalatok kevésbé befolyásolják a mellékhatásokkal kapcsolatos elvárásokat. Hasonló a helyzet a gyógyszereszedés gyakoriságával is.

Erős ( $r = 0,5$  fölötti) együttjárást találtunk ugyanakkor a saját korábbi mellékhatás-tapasztalatok és az aktuálisan tapasztalt tünetek között a kísérletes vizsgálatban. Mindez arra utal, hogy a saját tapasztalatok nem a (tudatos) elvárásokon keresztül befolyásolják a tünetképzést (részletesebben ld. a következő részben).

### **II.5.7. Az elvárások szerepe a mellékhatások kialakulásában (7. hipotézis)**

A mellékhatás-elvárások és a tapasztalt tünetek közötti kapcsolat - az irodalmi adatok alapján némileg meglepő módon - csupán közepes erősségűnek bizonyult. A sztenderdizált béta-együtthatók vizsgálata alapján (*II.4.4. Táblázat*) összességében azt lehet mondani, hogy az elvárások ( $\beta = 0,275$ ) és a saját tapasztalatok ( $\beta = 0,292$ ) körülbelül azonos erősségű, egymástól független prediktorai voltak a tünetképzésnek.

Mindez azzal magyarázható, ha feltételezzük, hogy a saját tapasztalatok hatása nem tudatosan (hanem pl. klasszikus kondicionálás útján) épül be, míg az elvárás-alapú tünetképzés ettől függetlenül működik (*I.2.1.4. szakasz*). Emellett a vizsgálati eredmények alapján az

elvárásokra egyes személyiségtényezők (szomatoszenzoros amplifikáció, szomatizációs hajlam) is hatnak, ám ezek a tünetképzésre is közvetlen hatást gyakorolnak.

Érdeemes felidézni Colloca és munkatársai 2008-as vizsgálatát (*I.1.2.4. szakasz*), amelynek eredményei szerint a saját tapasztalatok inkább a placebo-hatásban játszanak szerepet, a nocebo esetében a (szuggesztívó útján befolyásolt) elvárások szerepe a döntő. Jelen vizsgálat eredményei szerint viszont a saját tapasztalatok és az elvárások egymástól jórészt függetlenül hatnak a tünetképzésre. A különbség egyik oka az lehet, hogy az olasz csoport kizárólag fájdalommal foglalkozott, jelen vizsgálatban pedig sokféle egyéb tünet is szerepelt.

## **II.5.8. A tabletták egyes érzékszervi tulajdonságainak szerepe a mellékhatás-elvárások és a mellékhatások kialakulásában (8-10. hipotézis)**

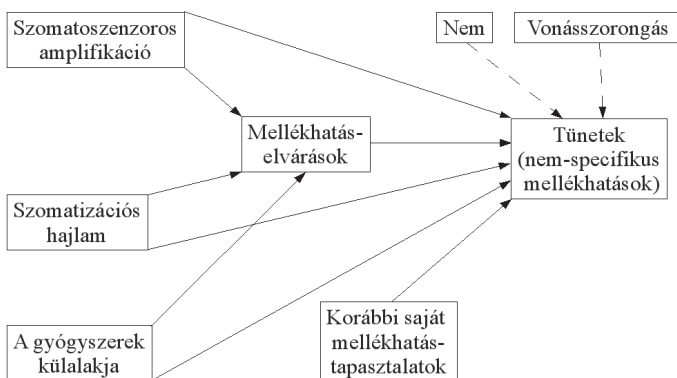
Ami a tabletták érzékszervi tulajdonságainak szerepét illeti az elvárások, illetve a tünetek kiváltásában, a piros és a fehér tablettaszín esetében az eredmények meglehetősen egybehangzóak. A piros szín egyértelműen több aktiváció-típusú elvárást és konkrét tünetet is indukált a fehéرنél. Fordított esetben kevésbé tiszta, de azért szintén egyértelmű a helyzet: a fehér szín a piroséhoz képest inkább nyugtató-típusú elvárásokat/tüneteket vált ki. Mindez jól magyarázható a meleg és a hideg színek által indukált aktiváló, illetve nyugtató típusú elvárásokkal (*I.1.5.7. és I.2.5.4. szakasz*). A sárga és a kék szín esetében ezzel szemben vegyesek és ellentmondásosak az eredmények.

Az elvárások szintjén mindkét mintán sikerült kimutatni azt, hogy általában is és kifejezetten az emésztőrendszeri mellékhatások vonatkozásában is a fehér, oblong formájú tabletták tűnik a legveszélyesebbnek. Ennek elképzelésünk szerint az lehet az oka, hogy az oblong forma erősen kapcsolódik az antibiotikumokhoz, amiket különösen veszélyes gyógyszereknek tartanak, jórészt az emésztőrendszert érintő mellékhatásokkal.

Emellett a közepes méretű kerek fehér tabletták esetében mind az egyetemisták, mind a betegek erősebb elvárásokat mutattak két nem-specifikus tünet, a *fejfájás* és a *szédülés* fellépésére vonatkozóan, ám ezek a specifikus elvárások a tünetek szintjén már nem jelentek meg. Ami a konkrét tüneteket illeti, a fehér színű tabletták a pirosból a *szemkáprázás* és a *gyomorfájás, gyomorégés* tekintetében is eltért. Ezek az eredmények nem magyarázhatók a meleg szín - serkentő elvárás, hideg szín - nyugtató elvárás séma alapján. Mint azt korábban láttuk (*I.2.1. szakasz*), a tanuláshoz és a saját tapasztalatoknak is komoly szerepe lehet az elvárások és a konkrét tünetek tekintetében, talán ebben az esetben is erről van szó.

## II.5.9. A vizsgált változók hatásának összegzése a saját és az irodalmi adatok alapján

A fenti eredményeket összegezve, a következő modell alkotható meg (II.5.1. Ábra). A saját korábbi mellékhatás tapasztalatok, valamint (irodalmi adatok alapján) a nem és a vonásszorongás közvetlenül, és nem a tudatos elvárásokon (válaszexpectanciákon) keresztül hat a tünetképzésre. A szomatoszenzoros amplifikációs és a szomatizációs hajlam, valamint a gyógyszerek külalakjának hatása viszont részben közvetlenül, részben az elvárásokon keresztül érvényesül. Érdeemes megjegyezni azt is, hogy a gyógyszerek perceptuális jellemzői inkább az elvárások/tünetek milyenségére, semmint azok mennyiségére voltak hatással.



II.5.1. Ábra. A vizsgált változók hatása a mellékhatás-elvárásokra és a tünetképzésre (a szaggatott nyilak irodalmi adatokat jelentenek)

## II.5.10. A vizsgálat sorozat korlátai, továbblépési lehetőségek

Az empirikus rész leggyengébb pontját a 4. fázis (kísérletes vizsgálat) mintájának jellemzői jelentik. Ebben az esetben inkább elővizsgálatról érdemes beszélni, hiszen egy kizárólag nőkből álló, összesen 38 fős egyetemista minta alapján nyilvánvalóan nem lehet általános érvényű következtetéseket levonni, nem is beszélve a másodfajú hiba mértékéből eredő statisztikai bizonytalanságokról. Ezt a vizsgálatot tehát mindenképpen érdemes lenne nagyobb és némileg reprezentatívabb mintán (pl. egészséges felnőtt férfiak és nők) megismételni.

A mellékhatás-elvárások felmérését célszerűbb volna nem fényképek, hanem valódi

tabletták bemutatásával végezni - sajnos úgy tűnik, hogy a megfelelő tabletták beszerzése nem is olyan könnyű feladat.

A vizsgálatokban a mellékhatás-elvárások és a tapasztalt tünetek felmérése egyaránt előre elkészített tünetlisták alapján történt.

### II.5.11. Kitekintés

A testi tünetek pszicho(fizio)lógiájával foglalkozó elméletek (I.2.4.1. szakasz) és mérőeszközök mögött rendszerint az az elképzelés húzódik meg, miszerint az észlelt tünetek mögött minden esetben valamilyen testi történés áll, aminek leginkább a percepciójában lehetnek egyéni különbségek (*bottom-up* megközelítések). Ezt az elképzelést Costa és McCrae (1985) naív realizmusnak nevezi, és utal arra a sokszor megerősített eredményre, miszerint a zsigeri történések és a zsigeri percepció közötti valós kapcsolat gyakran igen gyenge (pl. Wolinsky és mtsai, 1984; Pennebaker, 1982; Watson és Pennebaker, 1989; Muramatsu és mtsai, 2002). A kutatások szerint számos inger esetében a szokásos intenzitás-tartomány jelentős része eleve az ún. *protopátiás* (nem tudatosítható) tartományba esik és csak szélsőségesen nagy intenzitás esetén éri el a potenciális tudatosuláshoz szükséges ún. *epikritikus* szintet (Ádám, 1998; Bárdos, 2003). A tünetképzés esetében Pennebaker a klasszikus *bottom-up* hipotézis (a létező zsigeri érzetek modulációja) helyett szintén egy *top-down* típusú megközelítést (*hipotézis-vezérelt szelektív keresés*) javasolt, aminek létjogosultságát számos vizsgálati eredménnyel támasztotta alá. Másként kifejezve: a tünetek mindig aktív, percepciók folyamatok eredményei (Gijssbers Van Wijk és mtsai, 1996).

Brown integratív modelljében (2006) a korábbi fő megközelítések (disszociáció, konverzió, szomatizáció) helyett a tünetképzést és -fenntartást a testi tudatosság változásaival próbálja magyarázni. Mindenfajta tudatosság két legfontosabb összetevőjét a bejövő ingerek és a személyes emlékek alkotják, így a tünetek percepciójában is ennek a két faktornak van döntő jelentősége. Ám nem mindegy az, hogy melyik a domináns a kettő közül: Brown modellje szerint számos orvosilag megmagyarázatlan tünet esetében éppen arról van szó, hogy a testi tudatosságban valamilyen okból (pl. trauma, disszociáció, stb.) egy nem adekvát belső reprezentáció (*rogue representation*) kap domináns szerepet, így végső soron *top-down* módon történik meg a tünetképzés, akár bejövő ingerek nélkül is. A hibás reprezentációk többek között korábbi testi állapotok, betegség-tünetek emléknymaiként foghatók fel - így végső soron szintén érthetővé válik a kiváltó inger nélküli tünetképzés lehetősége (Schmidt és mtsai, 1996; Sharpe és mtsai, 2006). Elképzelésünk szerint a nem-specifikus mellékhatások egy része esetében is erről van szó, és mindez jól összhangba hozható a szomatoszenzoros amplifikációk

hajlammal kimutatott kapcsolattal is. Tünetként mindig a tudatban megjelenő reprezentációt éljük meg és ez a reprezentáció éppen úgy származhat elvárásokból és emlékekből, mint bejövő ingerekből. A legtöbb esetben a két tényező együtt hat (pl. a szelektív keresés révén alacsonyabbá válik az adott inger tudatosodási küszöbe), és lehetnek olyan esetek is, amikor inkább a valóban meglévő ingerek hibás attribúciója a jellemző.

Szeretnénk hangsúlyozni, hogy az eddig leírtak nem állnak ellentmondásban azzal a ténnyel, hogy a gyógyszereknek léteznek specifikus mellékhatásai is, vagyis korántsem minden mellékhatás nocebo-alapú (valójában, mint azt az *I.2.3.2. szakaszban* már láttuk, a nehézséget éppen az adja, hogy egyedi esetekben nemigen lehet teljes biztonsággal különbséget tenni a kettő között). Emellett a kétféle hatás rendszerint interakcióban is áll, így elvileg sem választható el egymástól: a farmakológiai alapú mellékhatásokat a nocebo-hatás erőteljesen felerősítheti (Barsky és mtsai, 2002a).

1995-ben az Egyesült Államokban a gyógyszerek mellékhatásai 76,6 milliárd dollárnyi kiadást és 17 millió sürgősségi ellátást jelentettek, miközben e mellékhatásoknak egy része szinte bizonyosan nocebo-típusú volt (Barsky és mtsai, 2002a). Az enyhébb mellékhatások (és a placebo-mellékhatások inkább ebbe a csoportba tartoznak) jó részét ráadásul nem is jelentik a betegek, miközben ezek további distresszt okoznak, növelik a betegségterhet és a betegséggel kapcsolatos költségeket is. Legfontosabb hatásuk viszont az orvossal való együttműködés (*adherence*) csökkenése, nem ritkán a terápia megszakítása lehet, ami további súlyos egészségügyi és pénzügyi következményekkel jár (Barsky és mtsai, 2002a; Shea, 2006).

A placebo-mellékhatások a kettősvak klinikai vizsgálatok kimenetelét is befolyásolhatják. A placebo csoport enyhe mellékhatásokat észlelő résztvevői (és esetleg a személyzet is) ugyanis hajlamosak úgy gondolni, hogy a gyógyszert kapó csoportba kerültek, ami erősítheti a placebo-hatást - kicsit az aktív placebohoz hasonlóan (Thomson, 1982). Emellett a mellékhatások jelentkezése jelentősen megnöveli a vizsgálatból kilépők arányát (*drop-out*) is (Barsky és mtsai, 2002a; Thompson, 2005). Rief és munkatársai (2006) hiperkoleszterinémia kezelésére szolgáló sztatin-típusú szerek klinikai vizsgálatainak eredményeit összegezte a placebo-csoportok vonatkozásában, 1992 és 2004 között. A betegek 4-26%-a hagyta abba a terápiát különféle mellékhatásokra hivatkozva. A szerzők megjegyzése szerint a klinikai gyógyszervizsgálatokban rendszerint a placebo-csoport által jelentett mellékhatásokat veszik alapszintnek, vagyis ehhez hasonlítják a kísérleti csoportban tapasztalt mellékhatásokat. Mivel ez rendszerint nem sztenderdizált, kevésbé megbízható mérőeszközökkel történik, a különböző vizsgálatokban nagy minőségi és/vagy mennyiségi különbségek adódnak a mellékhatások vonatkozásában. Az így kapott információk emiatt egyszerűen nem alkalmasak az adott gyógyszer veszélyeinek

felmérésére, a kockázat-haszon viszonylatok mérlegelésére. Mindehhez szabványos, pszichometriai szempontból (validitás és reliabilitás) bevizsgált, univerzálisan használt mérőeszközökre lenne szükség.

Úgy tűnik, hogy számos, korábban túlérzékenységnek vagy allergiának tartott panasz (pl. kínaiétterem-szindróma, egyes feltételezett „ételallergiák” vagy a penicillin-allergia; Morselli és Garattini, 1970; Jewett és mtsai, 1990; Surtees és mtsai, 1991) esetében gyakran szintén nocebo-jellegű hatásmechanizmussal állunk szemben (Benedetti, 2009). Emellett nagy fontosságú lehet a nocebo olyan, önmagukban is „népbetegségnek” számító panaszok, mint a krónikus fejfájás esetén (Evans és Rogers, 2003).

Az utóbbi időben emellett számos olyan, elsősorban a modern világra jellemző tünetcsoportot írtak le, amelyet nem kis részben szintén a korábban ismertetett, nem-specifikus típusú tünetek alkotnak, és amelynek alapos diagnosztikai eljárásokat és vizsgálatokat követően sem sikerült orvosilag (pontosabban élettanilag) elfogadható magyarázatát adni. E szindrómákat összefoglalóan régebben *funkcionális szomatikus szindrómáknak* (Barsky és Borus, 1999), újabban *orvosilag megmagyarázatlan (testi) tüneteknek (medically unexplained physical symptoms - MUPS; medically unexplained symptoms - MUS)* nevezik (Engel és mtsai, 2002; Brown, 2006), tipikus képviselőjük a többszörös kémiai szenzitivitás, az ún. betegépület-szindróma, a szilikon implantátumok mellékhatásai, az öbölhőburú-szindróma, a krónikus fáradtság, az irritábilis bél-szindróma (IBS) vagy a fibromialgia (összefoglaló: Barsky és Borus, 1999; Kulcsár és mtsai, 2004). E tünetcsoportok között természetesen sok szempontból vannak különbségek, de jórészt megegyeznek abban, hogy az érintettek szenvedése a háttérben meghúzódó esetleges kórfolyamatokhoz és a tünetekhez képest aránytalanul nagy (Barsky és Borus, 1999).

Ugyancsak hasonló tünetek enyhébb formáival jellemezhetők azok a jelenségek, amelyek elnevezésére nemrégiben a „*nem-specifikus egészségproblémák*” fogalmát javasolták (Bárdos és mtsai, 2006, 2007), s hasonló jelenségekre utal a „*szubjektív egészségproblémák*” fogalma is (Ursin, 1997). A fogalom olyan, az egészségügy által nehezen kezelhető problémákra vonatkozik, amelyek nem járnak kimutatható szöveti vagy szervi elváltozással, nem eredményeznek jelentős és/vagy tartós változást valamely élettani vagy labor diagnosztikai változó értékeiben, ezért a szokásos (biomedikális) orvosi módszerekkel nem azonosíthatók; mégis okoznak vagy okozhatnak panaszokat, tüneteket, esetleg befolyásolhatják az életvitelt vagy életminőséget, vagy szorongásra, aggodalomra, fokozott odafigyelésre adnak okot. E jelenségek a szó orvosi értelmében nem tekinthetők betegségnek, inkább eltérésnek, elváltozásnak vagy problémának nevezhetők.

Tipikus példák az időjárási (vagy front-) érzékenység, a mobiltelefon-betegség, az alacsony frekvenciás elektromágneses tér okozta tünetek, vagy a kis mennyiségű (gombatoxin vagy peszticid okozta) intoxikáció hatásai (Barsky és Borus, 1999; Thuróczy, 2002; Rolle-Kampczyk, Diez, 2003; Szegedi és mtsai, 2005). Közös jellemzőik, hogy sem a tüneteket, sem az azokat okozó hatásokat nem tudja a „beteg” definiálni, nincs határozott kezdetük és végük, bizonytalan az intenzitásuk, nem nevezhető meg a természetük és fizikai tulajdonságaik, gyakran csak analógiák segítségével írhatók le - röviden szólva nem címkézhetőek. A nem-specifikus egészségproblémák gyakran jelentkeznek enyhén kellemetlen köztesérzések (meteszteziák) formájában, amelyek nem fájdalmasak, de kellemetlen karakterük van. Röviden a „diszkomfort” fogalommal lehetne őket jellemezni (Bárdos, 2008).

Nézetünk szerint a felsorolt három, eddig jórészt külön kezelt jelenségcsoport (placebo-mellékhatások vagy nocebo-hatások, tünetbeszámoló, orvosilag nem megmagyarázható panaszok és nem-specifikus egészségproblémák) sokban (de nem mindenben!) azonos háttérrel rendelkezik. Úgy tűnik, hogy e panaszok jórészt a mindennapok során átmeneti jelleggel és enyhe formában bárki által megtapasztalható, diffúz zsigeri érzetek felerősödésével és tartóssá válásával magyarázhatók. A szóba jövő tünetek körét leginkább azok a potenciálisan érzékelhető (és részben ki is váltható) zsigeri és szomatikus ingerek jelentik (nagyon gyakran a szorongással járó testi tünetek), amelyeket enyhe és átmeneti jelleggel mindenki rendszeresen megtapasztal, majd jó esetben el is felejt.

A nocebo-jelenség, a nem-specifikus egészségproblémák vagy éppen az idiopatikus környezeti intolerancia esetében (Bailer és mtsai, 2008) a rendelkezésre álló tünetekből a betegek különféle, tipikusan nem tudatos mechanizmusok segítségével „szelektálnak”, és ezeket azután különböző okoknak tulajdonítják (téves attribúció, *I.2.1.15. szakasz*) vagy éppen okként használják fel más jelenségek magyarázatára. Az orvosilag nem megmagyarázható tünetek esetében e szelekció talán kevésbé szabad, hiszen itt sokszor korábbról ismert betegséggtünetek felerősítéséről van szó, ám minőségileg ez a jelenségkör sem különbözik a felsoroltaktól, miközben a szenvedés itt a legnagyobb fokú. A placebo-mellékhatások esetében a folyamat a gyógyítás/gyógyszerezés kontextusán belül zajlik és a tünetek inkább okozatként szerepelnek, míg a nem-specifikus egészségproblémák és az orvosilag nem megmagyarázható panaszok esetén oki és okozati attribúció egyaránt szóba jöhet.

Hol lehetnek hasznosíthatók a gyakorlat szempontjából a jelen kutatás eredményei? Ami a nocebo-jelenség személyiség-háttértényezőit (szomatizációs, illetve szomatoszenzoros amplifikációs hajlam) illeti, az egyszerűen és gyorsan kitölthető mérőeszközök segítséget

nyújthatnak a gyakorló orvosnak annak elbírálásában, hogy az adott beteg esetében jelentkező mellékhatások mögött mi állhat (Barsky és mtsai, 2002a). A terápiás kapcsolat és a terápiás kommunikáció (pl. betegoktatás, a mellékhatásokkal kapcsolatos aggodalmak kezelése, stb.) alakulását, részben magát a terápiát is meghatározhatja e háttértudás - ha úgy tetszik, megfelelően kezelve segítséget adhat a valóban személyre szabott terápia kialakításában (Barsky és mtsai, 2002a).

A gyógyszerek külalakja és a mellékhatások közötti kapcsolatok felderítése nemcsak az orvosok és a betegek, hanem a gyógyszergyártók számára is fontos lehet. Láttuk azt, hogy számos szerző szerint egy adott készítmény várt hatásosságát nagyban javíthatja, illetve ronthatja is annak kinézete, közvetlenül vagy közvetve is (ha pl. a hatásosság meghatározói közé értjük a javasolt adagolás betartását is). A nem-specifikus módon ható tényezők figyelembe vételét korábban *intelligens gyógyszertervezésnek* neveztük el (1.1.5.11. szakasz). Mivel az intelligens gyógyszertervezés valószínűleg nem járna akkora költségtöbblettel, mint amennyi hasznot hozhat (mind a gyártók szempontjából anyagi értelemben, mind a felhasználók számára a hatékonyságot illetően), e kutatások folytatása és kiterjesztése nagyon is indokoltnak és támogatandónak tűnik.



## Irodalomjegyzék

- Abramson, H.A., Jarvik, M.E., Kaufman, M.R., Kornatsky, C., Levine, A., Wagner, M. (1955a): Lysergic Acid diethylamide (LSD-25): I. Physiological and perceptual responses. *The Journal of Psychology*, 39, 3-60.
- Abramson, H.A., Jarvik, M.E., Levine, A., Kaufman, M.R., Hirsch, M.W. (1955b): Lysergic Acid diethylamide (LSD-25): XV. The effects produced by substitution of a tap water placebo. *The Journal of Psychology*, 40, 367-383.
- Ádám, Gy. (1998) *Visceral perception: Understanding Internal Cognition*. Plenum Press, New York
- Ádám, György (2004): *A rejtőzködő elme*. Vince Kiadó, Budapest
- Adams, F.M., Osgood, C.E. (1973): A cross-cultural study of the affective meaning of color. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 4, 135-156.
- Ader, R., Cohen, N. (1975): Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Adler, H.M., Hammett, V.O. (1973): The doctor-patient relationship revisited: an analysis of the placebo effect. *Annals of Internal Medicine*, 78, 595-598.
- Al Absi, M., Rokke, P.D. (1991): Can anxiety help us tolerate pain? *Pain*, 46, 43-51.
- Aletky, P.J., Carlin, A.S. (1975): Sex differences and placebo effects: motivation as an intervening variable. *Journal of Consulting Psychology*, 43, 278.
- Allan, L.G., Siegel, S., (2002): A signal detection theory analysis of the placebo effect. *Evaluation & The Health Professions*, 25, 410-420.
- Andrykowski, M.A., Jacobsen, P.B., Marks, E., Gorfinkle, K., Hakes, T.B., Kaufman, R.J., Currie, V.E., Holland, J.C., Redd, W.H. (1988): Prevalence, predictors, and course of anticipatory nausea in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*, 62, 2607-2613.
- Andrykowski, M.A., Redd, W.H. (1987): Longitudinal Analysis of the Development of Anticipatory Nausea. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 36-41.
- Anschütz, F. (1977): Placebo: Wirkung und Indikation. *Diagnostik*, 10, 3-6.
- Aronson, K. R., Barrett, L. F., Quigley, K. S. (2001): Feeling your body or feeling badly. Evidence for the limited validity of the Somatosensory Amplification Scale as an index of somatic sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 51, 387-394.
- Avery, C.W., Ibelle, B.P., Allison, B., Mandell, N. (1967): Systematic errors in the evaluation of side effects. *The American Journal of Psychiatry*, 123, 875-878.
- Baars, B.J., McGovern, K. (1996): Cognitive views of consciousness. In Velmans, M. (ed.) *The Science of Consciousness*. 63-95. Routledge, London, New York
- Baddeley, A. (2003): *Az emberi emlékezet*. Osiris, Budapest
- Bailer, J., Witthöft, M., Rist, F. (2008): Modern health worries and idiopathic environmental intolerance. *Journal of Psychosomatic Research*, 65, 425-433.
- Baker, A.A., Thorpe, J.G. (1957): Placebo response. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 78, 57-60.

- Balant, L.P., Balant-Gorgia, E.A. (2000): Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38, 47-52.
- Bálint, M. (1990): *Az orvos, a beteg és a betegség*. MPT, Budapest
- Bárdos Gy., Balassa, T., Elek Sz., Szemerszky R., Polyák Á. (2006): Animal models of non-specific health problems caused by low-frequency electromagnetic field exposure. *FENS Abstracts*, 3, A129.2.
- Bárdos, Gy. (1989): Behavioral consequences of intestinal distention: aversivity and discomfort. *Physiology & Behavior*, 45, 78-85.
- Bárdos, Gy. (2003): *Viselkedésélettan I: Pszichovegetatív kölcsönhatások*. Scolar, Budapest
- Bárdos, Gy. (2008): *Nem-specifikus egészségproblémák háttere és lehetséges modelljei*. Akadémiai Doktori Értekezés, Budapest
- Bárdos, Gy., Balassa, T., Szemerszky, R., Polyák, Á. (2007): Non-specific effects of electro-magnetic fields: Animal models? *Clinical Neuroscience*, 60 (S1), 9-10.
- Bárdos, Gy., Gyetvai, B., Móricz, K., Haraszi, H. (2002): Discomfort: not pain but still unpleasant feelings from the gut. *Acta Biologica Hungarica*, 53, 423-433.
- Barefoot, J.C., Girodo, M. (1972): The misattribution of smoking cessation symptoms. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 4, 358-363.
- Barsky, A.J. (1979): Patients who amplify bodily sensations. *Annals of Internal Medicine*, 91, 63-70.
- Barsky, A.J. (1983): Nonpharmacologic aspects of medication. *Archives of Internal Medicine*, 143, 1544-1548.
- Barsky, A.J. (1992): Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics*, 33: 28-34.
- Barsky, A.J., Borus, J.F. (1999): Functional Somatic Syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130, 910-921.
- Barsky, A.J., Cleary, P.D., Sarnie, M.K., Ruskin, J.N. (1994): Panic disorder, palpitations, and the awareness of cardiac activity. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 182, 63-71.
- Barsky, A.J., Goodson, J.D., Lane, R.S., Cleary, P.D. (1988): The amplification of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 50, 510-519.
- Barsky, A.J., Orav, E.J., Ahern, D.K., Rogers, M.P., Gruen, S.D., Liang, M.H. (1999): Somatic style and symptom reporting in rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*, 40, 396-403.
- Barsky, A.J., Saintfort, R., Rogers, M.P., Borus, J. (2002a): Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *Journal of the American Medical Association*, 287(5), 622-627.
- Barsky, A.J., Rogers, M.P., Borus, J.F. (2002b): When are medication side effects due to the nocebo phenomenon? Reply. *Journal of the American Medical Association*, 287, 2503-2504.
- Barsky, A.J., Saintfort, R., Rogers, M.P., Borus, J.F. (2004): Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *Science and Engineering Ethics*, 10, 133-134.
- Barsky, A.J., Wyshak, G. (1990): Hypochondriasis and somatosensory amplification. *British Journal of Psychiatry*, 157, 404-409.
- Barsky, A.J., Wyshak, G., Klerman, G.L. (1990): The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 323-334.
- Bass, B.M. (1956): Development and evaluation of a scale for measuring social acquiescence. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 53, 296-299.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

- Beck, F.M. (1977): Placebos in dentistry: their profound potential effects. *The Journal of the American Dental Association*, 95, 1122-1126.
- Beecher, H.K. (1955): The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159, 1602-1606.
- Beecher, H.K. (1956): Evidence for increased effectiveness of placebos with increased stress. *The American Journal of Physiology*, 187, 163-169.
- Beecher, H.K., Keats, A.S., Mosteller, F., Lasagna, L. (1953): The effectiveness of oral analgesics (morphine, codeine, acetylsalicylic acid) and the problem of placebo "reactors" and "non-reactors". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 109, 393-400.
- Beecher, K.K. (1960): Increased stress and effectiveness of placebos and "active" drugs. *Science*, 132, 91-92.
- Benedetti, F. (2006): Placebo analgesia. *Neurological Sciences*, 27, 100-102.
- Benedetti, F. (2009): *Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford University Press, Oxford
- Benedetti, F., Amanzio, M. (1997): The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 51, 109-125.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A., Maggi, G. (1997): Blockade of nocebo hyperalgesia by cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, 71, 135-140.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., Asteggiano, G. (2006): The Biochemical and Neuroendocrine Bases of the Hyperalgesic Nocebo Effect. *The Journal of Neuroscience*, 26, 12014 -12022.
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., Colloca, L. (2007): When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147, 260-271.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., Rainero, I. (2003): Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic; motor and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience*, 23, 4315-4323.
- Benson, H, Epstein, M.D. (1975): The placebo effect: a neglected asset in the care of patients. *Journal of the American Medical Association*, 232, 1225-1227.
- Benson, H. (1997): The nocebo effect: history and physiology. *Preventive Medicine*, 26, 612-615.
- Benson, H., Friedman, R. (1996): Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness". *Annual Reviews of Medicine*, 47, 193-199.
- Benson, H., Stark, M. (1996): *Timeless healing: the power and biology of belief*. Fireside, New York
- Bérdi, M., Kóteles, F. (2009): Az optimizmus mérése: az Életszemlélet Teszt átdolgozott változatának (LOT-R) pszichometriai jellemzői hazai mintán. *Kézirat, közlésre benyújtva*.
- Bereckei, T. (1991): *A génektől a kultúráig*. Budapest, Gondolat
- Berg, A.O. (1977): Placebos: a brief review for family physicians. *Journal of Family Practice*, 5, 97-100.
- Berger, J.T. (1999): Placebo medication use in patient care: a survey of medical interns. *The Western Journal of Medicine*, 170, 93-96.
- Berglas, S., Jones, E.E. (1978): Drug choice as an internalization strategy in response to noncontingent success. *Journal of Personality and Social Psychology*, 36, 405-417.
- Bergman, J.-F., Chassany, O., Gandiol, J., Deblois, P., Kanis, J. A., Segrestaa, J.-M., Caulin, C., Dahan, R. (1994): A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clinical Trials and Meta-Analysis*, 29, 41-47.

- Berthelot, J.-M., Maugars, Y., Abgrall, M., Prost, A. (2001): Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine*, 68, 65-70.
- Bishop, M.B., Gallant, D.M. (1966): Observations of placebo response in chronic schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 14, 497-503.
- Blackwell, B., Bloomfield, S.S., Buncher, C.R. (1972): Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet*, 1279-82.
- Bok, S. (1974): The ethics of giving placebos. *Scientific American*, 231, 17-23.
- Bok, S. (2002): Ethical issues in use of placebo in medical practice and clinical trials. In: Guess, H.A., Kleinman, A., Kusek, J.W., Engel, L.W. (eds.) *The Science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*. 53-74. BMJ Books, London
- Bootzin, R.R., Bailey, E.T. (2005): Understanding Placebo, Nocebo, and Iatrogenic Treatment Effects. *Journal of Clinical Psychology*, 61, 871-880.
- Bootzin, R.R., Caspi, O. (2002): Explanatory mechanisms for placebo effects: cognition, personality and social learning. In: Guess, H.A., Kleinman, A., Kusek, J.W., Engel, L.W. (eds.): *The Science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*. BMJ Books, London, p. 108-132.
- Bootzin, R.R., Herman, C.P., Nicassio, P. (1976): The power of suggestion: another examination of misattribution and insomnia. *Journal of Personality and Social Psychology*, 34, 673-679.
- Bourne, H.R. (1971): The placebo - a poorly understood and neglected therapeutic agent. *Rational Drug Therapy*, 5, 1-6.
- Bradley, G.W. (1978): Self-Serving Biases in the Attribution Process: A Reexamination of the Fact or Fiction Question. *Journal of Personality and Social Psychology*, 36, 56-71.
- Branthwaite, A., Cooper, P. (1981): Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *British Medical Journal*, 282, 1576-1578.
- Brody, H. (1980): *Placebos and the philosophy of medicine*. The University of Chicago Press, Chicago and London.
- Brody, H. (1982): The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Annals of Internal Medicine*, 97, 112-118.
- Brody, H. (2000): *The placebo response*. Harper Collins, New York
- Brody, H., Waters, D.B. (1980): Diagnosis is treatment. *Journal of Family Practice*, 10, 445-449.
- Brown R.J. (2004): Psychological mechanisms of medically unexplained symptoms: an integrative conceptual model. *Psychological Bulletin*, 130, 793-812.
- Brown, R.J. (2006): Medically unexplained symptoms: a new model. *Psychiatry*, 5, 43-47.
- Brown, R.J., Poliakoff, E., Kirkman, M.A. (2007): Somatoform dissociation and somatosensory amplification are differentially associated with attention to the tactile modality following exposure to body-related stimuli. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 159-165.
- Brown, R.S., Lees-Haley, P.R. (1992): Fear of future illness, chemical aids, and cancerophobia: a review. *Psychological Reports*, 71, 187-207.
- Buckalew, L.W. (1982): A cognitive dissonance perspective on the patient compliance problem. *The Psychology Bulletin*, 3, 28-33.
- Buckalew, L.W., Coffield, K.E. (1982a): An investigation of drug expectancy as a function of capsule colour, size, and preparation form. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2, 245-248.

- Buckalew, L.W., Coffield, K.E. (1982b): Drug expectations associated with perceptual characteristics: ethnic factors. *Perceptual and Motor Skills*, 55, 915-918.
- Buckalew, L.W., Ross S. (1981): Relationship of perceptual characteristics to efficacy of placebos. *Psychological Reports*, 49, 955-961.
- Buckalew, L.W., Ross S. (1991): Medication property effects on expectations of action. *Drug Development Research*, 23, 101-108.
- Buckalew, L.W., Sallis, R.E. (1986): Patient compliance and medication perception. *Journal of Clinical Psychology*, 42, 49-53.
- Buckalew, L.W., Ross, S., Starr, B.J. (1981): Nonspecific factors in drug effects: Placebo personality. *Psychological Reports*, 48, 3-8.
- BUSH, P.J. (1974): The placebo effect. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 14, 671-674.
- Buss, A.H. (2003): Éntudatosság és a társas szorongás. In: V. Komlósi A., Nagy J. (eds). *Énelméletek. Személyiség és egészség*. ELTE Eötvös Kiadó, Budapest
- Butler, C., Steptoe, A. (1986): Placebo Responses: An Experimental Study of Psychophysiological Processes in Asthmatic Volunteers. *British Journal of Clinical Psychology*, 25, 173-183.
- Byerly, H. (1976): Explaining and exploiting placebo effects. *Perspectives in Biology and Medicine*, 19, 423-436.
- Byrne, D., Steinberg, M.A., Schwartz, M.S. (1968): Relationship between repression-sensitization and physical illness. *Journal of Abnormal Psychology*, 73, 154-155.
- Caffey, E.M., Diamond, L.S., Frank, T.V., Grasberger, J.C., Herman, L., Klett, C.J. (1964): Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic schizophrenics. *Journal of Chronic Diseases*, 17, 347-358.
- Cannon, W.B. (1942): Voodoo death. *American Anthropologist*, 44, 169-181.
- Carver, C., Scheier, M. (1981): *Attention and self-regulation*. Springer, New York
- Casper, R.C., Tollefson, G.D., Nilsson, M.E. (2001): No Gender Differences in Placebo Responses of Patients with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 49, 158-160.
- Cattaneo, A.D., Lucchelli, P.E., Filipucci, G. (1970): Sedative effects of placebo treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 3, 43-45.
- Chung, S.K., Price, D.D., Verne, G.N., Robinson, M.E. (2007): Revelation of a personal placebo response: Its effects on mood, attitudes and future placebo responding. *Pain*, 132, 281-288.
- Cioffi, D. (1991): Beyond attentional strategies: cognitive-perceptual model of somatic interpretation. *Psychological Bulletin*, 109, 25-41.
- Claridge, G. (1970): *Drugs and Human Behaviour*. Praeger Publishers, New York, Washington
- Coffield, K.E., Buckalew, L.W. (1988): A study for color preferences of drugs and implications for compliance and drug-taking. *Journal of Alcohol and Drug Education*, 34, 28-36.
- Collard, J. (1977): A sociopsychological approach to the placebo effect. *Revue Médicale de Liege*, 32, 334-339.
- Colloca, L., Benedetti, F. (2007): Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20, 435-439.
- Colloca, L., Sigauco, M., Benedetti, F. (2008): The role of learning in placebo and nocebo effects. *Pain*, 136, 211-218.

- Colloca, L., Vighetti, S., Sigauco, M., Benedetti, F. (2007): Hyperalgesic and allodynic effects of nocebo suggestions. *European Journal of Pain*, 11(S1), S59-S20.
- Costa, P.T., McCrae, R.R. (1987): Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *Journal of Personality*, 55, 299-316.
- Costa, P.T.Jr., McCrae, R.R. (1985): Hypochondriasis, neuroticism, and aging. When are somatic complaints unfounded? *American Psychologist*, 40, 19-28.
- Coutts, K.W. (1978): Compliance-oriented pharmacy programs. *Military Medicine*, 143, 639-641.
- Crooks, J. (1983): Rational therapeutics in the elderly. *Journal of Chronic Diseases*, 36, 59-65.
- Cziboly Á., Bárdos Gy. (2003): A placebo fogalma, története, alkalmazása, valamint számos magyarázó elméletének áttekintése. *Magyar Pszichológiai Szemle*, LVIII, 381-416.
- Csaba, Gy. (1983): Gondolatok az emberiség jövő evolúciójáról. In Vida, G. (ed): *Az evolúció és az emberiség*. p. 243-257. Natura, Budapest
- Csányi, V. (1983): A tudat evolúciója. In Vida, G. (ed) *Az evolúció és az emberiség*. p. 181-242. Natura, Budapest
- Dahan, R., Caulin, C., Figea, L., Kanis, J. A., Caulin, F., Segrestaa, J. M. (1986): Does informed consent influence therapeutic outcome? A clinical trial of the hypnotic activity of placebo in patients admitted to hospital. *British Medical Journal*, 293, 363-364.
- Davidson, A. (1960): Placebos, pills and physicians. *Canadian Medical Association Journal*, 83, 1310-1313.
- Davis, C., Ralevski, E., Kennedy, S., Neitzert, C. (1995): The Role of Personality Factors in the Reporting of Side Effect Complaints to Moclobemide and Placebo: A Study of Healthy Male and Female Volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 347-352.
- Davis, C., Ralevski, E., Kennedy, S.H., Neitzert, C. (1967): The role of personality factors in the reporting of side effect complaints to moclobemide and placebo. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 31, 71-76.
- Dawkins, R. (1986): *Az őnző gén*. Gondolat, Budapest
- de Craen, A.J., Moerman, D.E., Heistercamp, S.H., Tytgat, G.N.J., Tijssen, J.G.P., Kleijnen, J. (1999): Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48, 853-860.
- de Craen, A.J., Roos, P.B., de Vries A.L., Kleijnen, J. (2000): Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of Neurology*, 247, 183-188.
- de Craen, A.J., Roos, P.J., Leonard de Vries, A., Keijnen, J. (1996): Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *British Medical Journal*, 313, 1624-1626.
- De Saintonge, D.M.C., Herxheimer, A. (1994): Harnessing placebo effects in health care. *Lancet*, 344, 995-998.
- deCharms, R. (1968): *Personal causation: The internal affective determinants of behavior*. Academic Press, New York
- Dhume, V.G., Agshikar, N.V., Diniz, R.S. (1975): Placebo-induced side-effects in healthy volunteers. *Clinician*, 39, 289-290.
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., Kleijnen, J. (2001): Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 357, 757-762.
- Diamond, L., Dockhorn, R.J., Grossman, J., Kisicki, J.C., Posner, M., Zinny, M.A., Koker, P., Korts, D., Wecker, M.T. (1995): A dose-response study of the efficacy and safety of ipratropium bromide nasal spray in

the treatment of the common cold. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 95, 1139-1146.

Diehl, H. S. (1933): Medical treatment of the common cold. *Journal of the American Medical Association*, 101, 2042-2049.

Downing, R.W., Rickels, K. (1967): Self-report of hostility and the incidence of side reactions in neurotic outpatients treated with tranquilizing drugs and placebo. *Journal of Consulting Psychology*, 31, 71-76.

Drici, M.D., Raybaud, F., DeLunardo, C., Iacono, P., Gustovic, P. (1995): Influence of the behavior pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 204-206.

Duncan, J.W., Laird, J.D. (1980): Positive and Reverse Placebo Effects as a Function of Differences in Cues Used in Self-Perception. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 1024-1036.

Eccles, J. C. (1991): *Evolution of the Brain. Creation of the Self*. Routledge, London and New York

Edelman, G.M. (2003): Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 5520-5524.

Eikelboom, R., Stewart, J. (1982): Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.

Emanuel, E.J., Miller, F.G. (2001): The ethics of placebo-controlled trials - a middle ground. *New England Journal of Medicine*, 345, 915-919.

Enck, P., Benedetti, F., Schedlowski, M. (2008): New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron*, 59, July 31. DOI 10.1016/j.neuron.2008.06.030

Engel, B.T. (1972): Response specificity. In: Greenfield, N.S. and Sternbach, R.A. (eds.): *Handbook of Psychophysiology*. Holt, Rinehart and Winston Inc, pp. 571-576.

Engel, Jr. C.C., Adkins, J.A., Cowan, D. N. (2002): Caring for medically unexplained physical symptoms after toxic environmental exposures: effects of contested causation. *Environmental Health Perspectives*, 10, 641-647.

Ernst, E, Reschl, K.L. (1995): The concept of the perceived and true placebo effect. *British Medical Journal*, 311, 551-553.

Ernst, E. (2001): Towards a scientific understanding of placebo effects. In.: Peters, D. (ed.): *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 17-30.

Ernst, E., Herxheimer, A. (1996): The power of placebo: let's use it to help as much as possible. *British Medical Journal*, 313,1569-70.

Evans, D. (2004): *Placebo. Mind over matter in modern medicine*. Oxford University Press, Oxford, New York

Evans, F.J. (1974): The power of a sugar pill. *Psychology Today*, 7, 54-59.

EVANS, F.J. (1985): Expectancy, therapeutic instructions, and the placebo response. In.: White, L., Tursky, B., Schwartz, G.E. (eds.): *Placebo - theory, research, and mechanisms*. Guilford, New York, p. 215-228.

Evans, R.W. (2003): The Non-nocebo Response: Can Migraine Medication Efficacy Be Enhanced? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 43, 693.

Evans, R.W., Rogers, M.P. (2003): Headaches and the Nocebo Effect. *Headache*, 43, 1113-1115.

Eysenck, H.J. (1967): *The biological basis of personality*. Charles C. Thomas, Springfield

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., 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.

- Fenigstein, A., Scheier, M., Buss, A. (1975): Public and private self-consciousness: Assessment and theory. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 43, 522-537.
- Ferguson, J. M. (1993): Alprazolam XR: patient acceptability, safety, and tolerability. *Psychiatric Annals*, 23, 20-26.
- Fields, H.L., Price, D.D. (1997): The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: implications for new research strategies. In: Harrington, A. (ed.): *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, Cambridge, p. 117-137.
- Fisher, H.K., Dlin, B.M. (1956): The dynamics of placebo therapy: a clinical study. *American Journal of the Medical Science*, 232, 504-512.
- Fisher, S. (1967): The placebo reactor: thesis, antithesis, synthesis, and hypothesis. *Diseases of the Nervous System*, 28, 510-515.
- Fisher, S., Fisher, R.L. (1963): Placebo response and acquiescence. *Psychopharmacologia*, 4, 298-301.
- Fisher, S., Greenberg, R.P. (1997): The curse of the placebo: fanciful pursuit of a pure biological therapy. In: Fisher, S. and Greenberg, R. P. *From Placebo to Panacea - Putting Psychiatric Drugs to the test*. John Wiley & Sons, Inc., New York
- Flaten, M.A., Aslaksen, P.M., Finset, A., Simonsen, T., Johansen, O. (2006): Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of Psychosomatic Research*, 61, 81-88.
- Flaten, M.A., Simonsen, T., Olsen, H. (1999): Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosomatic Medicine*, 61, 250-255.
- Flaten, M.A., Simonsen, T., Waterloo, K., Olsen, H. (1997): Pharmacological classical conditioning in humans. *Human Psychopharmacology - Clinical and Experimental*, 12, 369-377.
- Forrer, G.R. (1960): Psychoanalytic theory of placebo. *Diseases of the Nervous System*, 25, 655-661.
- Fox, R.A., Sabo, B.M., Williams, T.P., Joffres, M.R. (1999): Intradermal testing for food and chemical sensitivities: a double-blind controlled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103, 907-911.
- Frank, J.D. (1961): *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*. Baltimore, John Hopkins University Press
- Frank, J.D., Nash, E.H., Stone, A.R., Imber, S.D. (1963): Immediate and long-term symptomatic course of psychiatric outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 120, 429-439.
- Geers, A. L., Helfer, S.G., Kosbab, K., Weiland, P., 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, 121-127.
- Geers, A. L., Kosbab, K., Helfer, S.G., Weiland, P., Wellman, J. A. (2007): Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactionist perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 563-570.
- Geers, A.L., Handley, I.M., McLarney, A.R. (2003): Discerning the role of optimism in persuasion: the valence-enhancement hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 554-565.
- Geers, A.L., Helfer, S.G., Weiland, P., Kosbab, K. (2006): Expectations and Placebo Response: A Laboratory Investigation into the Role of Somatic Focus. *Journal of Behavioral Medicine*, 29(2):171-178.
- Gelfand, D.M., Gelfand, S., Rardin, M.W. (1965): Some personality factors associated with placebo responsivity. *Psychological Reports*, 17, 555-562.



- Gelfand, S., Ullmann, L.P. Krasner, L.I. (1963): The placebo response: an experimental approach. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 136, 379-387.
- Gibbons, F.X., Carver, C.S., Scheier, M.F., Hormuth, S.E. (1979): Self-focused attention and the placebo effect: Fooling some of the people some of the time. *Journal of Experimental Social Psychology*, 15, 263-274.
- Gibbons, F.X., Gaeddert, W. P. (1984): Focus of attention and placebo utility. *Journal of Experimental Social Psychology*, 20, 159-176.
- Gibbons, F.X., Hrmuth, S.E. (1981): Motivational factors in placebo responsivity. *Psychopharmacology Bulletin*, 17, 77-79.
- Gibbons, F.X., Wright, R.A. (1981): Motivational biases in causal attributions of arousal. *Journal of Personality and Social Psychology*, 40, 588-600.
- Gijbsbers Van Wijk, C.M.T., Kolk, A.M. (1996): Psychometric evaluation of symptom perception related measures. *Personality and Individual Differences*, 20, 55–70.
- Glaser, E.M. (1953): Experiments on the side effects of drugs. *British Journal of Pharmacology*, 8, 187-192.
- Glaser, E.M., Whittow, G.C. (1953): Evidence for a non-specific mechanism of habituation. *Journal of Physiology*, 122, 43P-44P.
- Glick, B.S. (1967): Placebo as prognosticator. *Diseases of the Nervous System*, 28, 737-743.
- Gliedman, L.H., Gantt, H.W., Teitelbaum, H.A. (1957): Some implications of conditional reflex studies for placebo research. *American Journal of Psychiatry*, 113, 1103-1107.
- Gliedman, L.H., Nash, E.H., Imber, S.D., Stone, A.R., Frank, J.D. (1958): Reduction of symptoms by pharmacologically inert substances and by short-term psychotherapy. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 79, 345-351.
- Goldman, A.R., Witton, K., Scherer, J.M. (1965): The drug-giving ritual, verbal instructions and schizophrenics's ward activity levels. *Journal of Mental and Nervous Disease*, 140, 272-279.
- Golomb, B. (2002): When are medication side effects due to the nocebo phenomenon? Letter to the editor. *Journal of the American Medical Association*, 287, 2502-2503.
- Golomb, B.A. (1995): Paradox of placebo effect. *Nature*, 375, 530.
- Golomb, B.A. (1996): Using placebos. *Nature*, 379, 765.
- Götzsche, P.C. (1994): Is there logic in placebo? *Lancet*, 344, 925-926.
- Gowdey, C.W., Hamilton, J.T., Philp, R.B. (1967): A controlled clinical trial using placebos in normal subjects: a teaching exercise. *Canadian Medical Association Journal*, 96, 1317-1322.
- Green, D.M. (1962): Side effects. *Federation Proceedings*, 21, 179.
- Green, D.M. (1964): Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". *Annals of Internal Medicine*, 60, 255-265.
- Greiner, T., Gold, H., Cattel, M., Travel, J., Bankst, H., Rinzler, S.H. et al (1950): A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angina of effort. *The American Journal of Medicine*, 9, 143-155.
- Gruber, C.M. (1956): Interpreting medical data. *Archives of Internal Medicine*, 98, 767-773.
- Gruenewald, T.L., Kemeny, M.E., Aziz, N., Fahey, J.L. (2004): Acute threat to the social self: shame, social self-esteem, and cortisol activity. *Psychosomatic Medicine*, 66, 915-924.

- Gryll, S.L., Katahn, M. (1978): Situational factors contributing to the placebo effect. *Psychopharmacology*, 57, 253-61.
- Gulec, H., Sayar, K. (2007): Reliability and validity of the Turkish form of the Somatosensory Amplification Scale. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61, 25-30.
- Guy, W.H. (1967): Placebo proneness: its relationship to environmental influences and personality traits. *Dissertation Abstracts*, 28(5B): 2137-2138.
- Haas, H., Fink, H., Hartfelder, G. (1959): Das Placeboproblem. *Arzneimittelforschung*, 1, 279-454.
- Hagans, J.A., Doering, C.R., Ashley, F., Clark, M.L., Wolf, D. (1957): The therapeutic experiment: observations on the meaning of controls and on biologic variation resulting from the treatment situation. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 49, 282-285.
- Hahn, R.A. (1997): The nocebo phenomenon: scope and foundation. In: Harrington, A. (ed.) *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. 56-76. Harvard University Press, Cambridge, MA
- Hanback, J.W., Revelle, W. (1978): Arousal and perceptual sensitivity in hypochondriacs. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 523-530.
- Hankoff, L.D., Freedman, N., Engelhardt, D.M. (1960): Placebo responses in schizophrenic outpatients. *Archives of General Psychiatry*, 2, 33-42.
- Harrington, A. (1997): Introduction. In: Harrington, A. (ed.): *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. Harvard University Press, Cambridge, p. 1-12.
- Hashish, I., Hai, H.K., Harvey, W., Feinmann, C., Harris, M. (1988): Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect. *Pain*, 33, 303-311.
- Hawkins, J.R., Tibbets, R.W. (1956a): Intravenous acetylcholine therapy in neurosis. A controlled clinical trial. *Journal of Mental Science*, 102, 43-51.
- Hawkins, J.R., Tibbets, R.W. (1956b): Carbon dioxide inhalation therapy in neurosis. A controlled clinical trial. *Journal of Mental Science*, 102, 52-59.
- Hebb, A.L.O., Poulin, J.-F., Roach, S.P., Zacharko, R.M., Drolet, G. (2005): Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 1225-1238.
- Heider, F. (1958): *The psychology of interpersonal relations*. Wiley, New York
- Helman, C.G. (2001): Placebos and nocebos: the cultural construction of belief. In: Peters, D. (ed.) (2001): *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 3-16.
- Helman, C.G. (2003): *Kultúra, egészség és betegség*. Medicina, Budapest
- Hermstein, R.J. (1962): Placebo effect in the rat. *Science*, 138:677-678.
- Herzberg, P.Y., Glaesmer, H., Hoyer, J. (2006): Separating Optimism and Pessimism: A robust psychometric analysis of the revised life orientation test (LOT-R). *Psychological Assessment*, 18(4), 433-438.
- Honigfeld, G. (1963): Physician and patient attitudes as factors influencing the placebo response in depression. *Diseases of the Nervous System*, 24, 343-347.
- Honigfeld, G. (1964): Non-specific factors in treatment. I. Review of placebo reactions and placebo reactors. *Diseases of the Nervous System*, 25, 145-155.
- Honigfeld, G. (1968): Specific and non-specific factors in the treatment of depressed states. In: Rickels K, editor. *Non-specific factors in drug therapy*. Springfield: Ch. C. Thomas, 80-107.

- Hornung, J. (1994): Was ist ein placebo? Die Bedeutung einer korrekten Definition für die klinische Forschung. *Fortschritte der Komplementärmedizin*, 1, 160-165.
- Horwitz, R.I., Horwitz, S.M. (1993): Adherence to treatment and health outcomes. *Archives of Internal Medicine*, 153, 1863-1868.
- Howland, J.S., Baker, M.G., Poe, T. (1990): Does patient education cause side effects? Controlled trial. *Journal of Family Practice*, 31, 62-64.
- Hrobjartsson, A., Gotzsche, P. C. (2001): Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344, 1594-1602.
- Hrobjartsson, A., Norup, M. (2003): The use of placebo interventions in medical practice - a national questionnaire survey of Danish clinicians. *Evaluation & the Health Professions*, 26, 153-65.
- Humphrey, N. (2002): Great Expectations: The evolutionary psychology of faith healing and the placebo effect. In Humphrey, N. *The Mind Made Flesh: Essays from the Frontier of Evolution and Psychology*. 255-285. Oxford University Press, Oxford
- Hupka, R.B., Zaleski, Z., Otto, J., Reidl, L., Tarabrina, N.V. (1997): The Colors of Anger, Envy, Fear, and Jealousy: A Cross-Cultural Study. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 28, 156-171.
- Huskisson, E.C. (1974): Simple analgesics for arthritis. *British Medical Journal*, 2, 196-200.
- Hussain, M.Z. (1972): Effect of shape of medication in treatment of anxiety states. *British Journal of Psychiatry*, 120, 507-509.
- Hussain, M.Z., Ahad, A. (1970): Tablet colour in anxiety states. *British Medical Journal*, no 720:466.
- Ingelfinger, F. J. (1980): Arrogance. *New England Journal of Medicine*, 303, 1507-11.
- Jacobs, K.W., Hustmyer, F.E. (1974): Effects of four psychological primary colors on GSR, heart rate and respiration rate. *Perceptual and Motor Skills*, 38, 763-766.
- Jacobs, K.W., Nordan, F.M. (1979): Classification of placebo drugs: effect of color. *Perceptual and Motor Skills*, 49, 367-372.
- Jacobs, K.W., Suess, J.F. (1974): Effects of four psychological primary colors on anxiety state. *Perceptual and Motor Skills*, 41, 207-210.
- Jellinek, E.M. (1946): Clinical tests on comparative effectiveness of analgesic drugs. *Biometrics Bulletin*, 2, 87-91.
- Jensen, M.P., Karoly, P. (1991): Motivation and Expectancy Factors in Symptom Perception: A Laboratory Study of the Placebo Effect. *Psychosomatic Medicine*, 53, 144-152.
- Jewett, D.L., Fein, G., Greenberg, M.H. (1990): A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *The New England Journal of Medicine*, 323, 429-433.
- Jolly, H., Forest, T.R.W. (1958): Accidental poisoning in childhood. An experimental approach to the prevention of poisoning by tablets. *Lancet*, i:1308-1309.
- Jospe, M. (1978): *The placebo effect*. D.C. Heath, Lexington, MA
- Joyce, C.R.B. (1959): Consistent differences in individual reactions to drugs and dummies. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 14, 512-521.
- Káldy, Zs. (2001): Kritikus kép az evolúciós pszichológiáról. In Pléh, Cs., Csányi, V., Bereckei T. (szerk.) *Lélek és evolúció*. Osiris, Budapest

- Kaptschuk, T.J. (1998): Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet*, 351, 1722-1725.
- Kaptschuk, T.J., Goldman, P., Stone, D.A., Stason, W.B. (2000): Do medical devices have enhanced placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 786-792.
- Kaya, N., Epps, H.H. (2004): Relationship between color and emotion: a study of college students. *College Student Journal*, September.
- Keeley, R. (2002): When are medication side effects due to the nocebo phenomenon? Letter to the editor. *Journal of the American Medical Association*, 287, 2503.
- Kelley, H.H. (1971): *Attribution in social interaction*. General Learning Press, Morristown, N.J.
- Kelley, H.H. (1973): The processes of causal attribution. *American Psychologist*, 28, 107-128.
- Kellog, R., Baron, R.S. (1975): Attribution theory, insomnia and the reverse placebo effect: A reversal of Storms and Nisbett's findings. *Journal of Personality and Social Psychology*, 32, 231-236.
- Kennedy, W.P. (1961): The nocebo reaction. *Medical World*, 1961, 203-205.
- Keown, C., Slovic, P., Lichtenstein, S. (1984): Attitudes of physicians, pharmacists and laypersons towards seriousness and need for disclosure of prescription drug side-effects. *Health Psychology*, 3, 1-11.
- Kienle, G.S., Kiene, H. (1997): The powerful placebo effect: fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology*, 50, 1311-1318.
- Kienle, G.S., Kiene, H. (2001): A critical reanalysis of the concept, magnitude and existence of placebo effects. In: Peters, D. (ed.): *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 31-50.
- Kirmayer, L. J., Robbins, J.M., Paris, J. (1994): Somatoform disorders: Personality and the social matrix of somatic distress. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 125-136.
- Kirmayer, L.J., Young, A. (1998): Culture and somatization: Clinical, epidemiological, and ethnographic perspectives. *Psychosomatic Medicine*, 60, 420-430.
- Kirsch, I. (1985): Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40:1189-1202.
- Kirsch, I. (1997): Specifying Nonspecifics: Psychological Mechanisms of Placebo Effects. In Harrington, A. (ed) *The placebo effect. An interdisciplinary exploration*. 166-186. Harvard University Press, Cambridge
- Kirsch, I., Rosadino, M.J. (1993): Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? *Psychopharmacology*, 110, 437-442.
- Kissel P., Barrucand D. (1964): *Placebos et effet placebo en médecine*. Paris: Masson
- Kleijnen, J., de Craen, A.J.M., van Everdingen, J., Krol, L. (1994): Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet*, 344, 1347-1349.
- Klosterhafen, S., Enck, P. (2006): Psychobiology of the placebo response. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 125, 94-99.
- Klosterhafen, S., Kellermann, S., Braun, S., Kowalski, A., Schrauth, M., Zipfel, S., Enck, P. (2009): Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 323-328.
- Knowles, J.B., Lucas, C.J. (1960): Experimental studies of the placebo response. *Journal of Mental Science*, 106, 231-240.

- Kolk, A.M., Hanewald, G.J., Schagen, S., Gijsbers van Wijk, C.M. (2003): A symptom perception approach to common physical symptoms. *Social Science & Medicine*, 57, 2343-54.
- Komsa I., Köteles F., Bárdos Gy. (2009): A betegtájékoztatók, mint a gyógyhatás lehetséges összetevői. *Magyar Pszichológiai Szemle*, megjelenés alatt
- Kopp M., Skrabski Á., Czako L. (1990): Összehasonlító mentálhigiénés vizsgálatokhoz ajánlott módszertan. *Végeken*, 1, 4–24.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2007a): A placebo - evolúciós szemmel. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 62, 239-252.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2007b): Tabletták várt hatása és színe/mérete közötti kapcsolatok. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 8, 277-290.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2008a) Placebo és személyiség - a primitívtől a megküzdőig I. A placebo-reszponder személyiség. *Pszichológia*, 28, 267-285.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2008b) Placebo és személyiség - a primitívtől a megküzdőig II. Szituáció, emóció, motiváció, attribúció és megküzdés. *Pszichológia*, 28, 339-356.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009a): Gyógyszerek perceptuális jellemzői és potenciális hatásai. *Psychiatria Hungarica*, közlés alatt.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009b): Nil nocere? A nocebo jelenség. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 64, 697-727.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009c): Tabletták perceptuális jellemzői által generált mellékhatás-elvárások és pszichológiai háttérük. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 10, 47-62.
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009d): What makes us sicker? An experimental study of non-specific adverse drug effects. *Kézirat, közlésre benyújtva*
- Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009e): Szomatoszenzoros amplifikáció. *Kézirat, közlésre benyújtva*.
- Köteles, F., Cziboly Á. (2006a): Placebo hatás: ellenség vagy szövetség? I. Placebo a klinikai vizsgálatokban. *Komplementer Medicina*, 10, 27-33.
- Köteles, F., Cziboly Á. (2006b): Placebo hatás: ellenség vagy szövetség? II. A placebo-jelenség és a komplementer gyógymódok. *Komplementer Medicina*, 10, 11-16.
- Köteles, F., Fodor, D., Cziboly, Á., Bárdos, Gy. (2007) A placebo terápiás felhasználásának etikai kérdései. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 62, 429-448.
- Köteles, F., Fodor, D., Cziboly, Á., Bárdos, Gy. (2009a): Expectations of drug effects based on colours and sizes - the importance of learning. *Clinical and Experimental Medical Journal*, 3, 99-107.
- Köteles, F., Gémes, H., Papp, G., Túróczy, P., Pásztor, A., Freyler, A, Szemerszky, R., Bárdos, Gy. (2009b): A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar változatának validálása. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika, közlés alatt*
- Köteles, F., Komsa, I. (2008): Egy emésztőezim karrierje. A kolecisztokinin. *Természet Világa*, 139, 78-80.
- Köteles, F., Komsa, I., Bárdos, Gy. (2009c): The effect of perceptual characteristics of tablets upon patient's choice. *Clinical and Experimental Medical Journal*, in Press.
- Kradin, R. (2004a): The placebo response - its putative role as a functional salutogenic mechanism of the central nervous system. *Perspectives in Biology and Medicine*, 47, 328-338.
- Kradin, R. (2004b): The placebo response complex. *Journal of Analytical Psychology*, 49, 617-634.
- Kradin, R. (2008): *The placebo response and the power of unconscious healing*. Routledge, New York, London

- Kroenke, K. (2006): Physical symptom disorder: a simpler diagnostic category for somatization-spectrum conditions. *Journal of Psychosomatic Research*, 60, 335-339.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J.B. (2002): The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 64, 258-266.
- Kulcsár, Zs. (2002): *Egészségpszichológia*. ELTE Eötvös Kiadó, Budapest
- Kulcsár, Zs., Frecska, E., Simon, M., Szabo, L.Z. (1986): Placebo reactivity and the sensation seeking trait. (Meeting abstract). *International Journal of Neuroscience*, 31, Iss 1-4, 197.
- Kulcsár, Zs., Rózsa, S. (2004): Hisztéria, szomatizáció és funkcionális stresszbetegségek. In Kulcsár, Zs., Rózsa, S., Kőkönyei Gy. (eds) *Megmagyarázhatatlan testi tünetek*. ELTE Eötvös Kiadó, Budapest, p. 11-50.
- Kulcsár, Zs., Rózsa, S., Kőkönyei, Gy. (szerk.) (2004): *Megmagyarázhatatlan testi tünetek. Szomatizáció és funkcionális stresszbetegségek I-II*. ELTE Eötvös Kiadó, Budapest
- Kunda, Z. (1990): The case for motivated reasoning. *Psychological Bulletin*, 108, 480-498.
- Kupers, R. (2001): Letter to the editor. *New England Journal of Medicine*, 345, 1278.
- Kwallek, N., Lewis, C.M., Robbins, A.S. (1988): Effects of office interior color on workers' mood and productivity. *Perceptual and Motor Skills*, 66, 123-128.
- Lang, E.V., Hatsiopoulou, O., Koch, T., Berbaum, K., Lutgendorf, S., Kettenmann, E., Logan, H., Kaptchuk, T.J. (2005): Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain*, 114, 303-309.
- Lasagna, L. (1955): Controlled Clinical Trial: Theory and Practice. *Journal of Chronic Diseases*, 1, 353-367.
- Lasagna, L. (1955): Placebos. *Scientific American*, 193, 68-71.
- Lasagna, L., Laties, V.G., Dohan, J.L. (1958): Further studies on the "pharmacology" of placebo administration. *Journal of Clinical Investigation*, 37, 533-537.
- Lasagna, L., Mosteller, F., von Felsinger, J.M., Beecher, H.K. (1954): A study of the placebo response. *American Journal of Medicine*, 16, 770-779.
- Lees-Haley, P.R., Brown, R.S. (1992): Biases in perception and reporting following a perceived toxic exposure. *Perceptual and Motor Skills*, 75, 531-544.
- Leslie, A. (1954): Ethics and practice of placebo therapy. *American Journal of Medicine*, 16, 854-862.
- Levine, J.D., Gordon, N.C., Bornstein, J.C., Fields, H.I. (1979): Role of pain in placebo analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76, 3528-3531.
- Levine, J.D., Gordon, N.C., Fields, H.L. (1978): The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, ii, 656-657.
- Levine, R.J. (1987): The apparent incompatibility between informed consent and placebo-controlled clinical trials. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 42, 247-249.
- Lewis, J.A., Jonsson, B., Kreutz, G., Sampaio, C., van Zwieten-Boot, B. (2002): Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet*, 359, 1337-1340.
- Lex, B.W. (1974): Voodoo death: new thoughts on an old explanation. *American Anthropologist*, 76, 818-823.
- Lieberman, R. (1962): An analysis of the placebo phenomenon. *Journal of Chronic Diseases*, 15, 761-783.
- Lieberman, R. (1964): An experimental study of the placebo response under three different situations of pain. *Journal of Psychiatric Research*, 2, 233-246.
- Liccardi, G., Senna, G., Russo, M., et al. (2004): Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *Journal of International Allergy and Clinical Immunology*, 14, 104-107.

- Linton, H.B., Langa, R.J. (1962): Placebo reactions in a study of lysergic acid diethylamide. *Archives of General Psychiatry*, 6, 369-383.
- Lipkin, M. (1984): Suggestion and healing. *Perspectives on Biology and Medicine*, 28, 121-126.
- Lipowski, Z.J. (1988): Somatization: the concept and its clinical application. *American Journal of Psychiatry* 145, 1358-1368.
- Loftus, E.F., Fries, J.F. (1979): Informed consent may be hazardous to health. *Science*, 204, 11.
- Luoto, K. (1964): Personality and placebo effects upon timing behavior. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 68, 54-61.
- Luparello, T., Lyons, H.A., Bleecker, E.R., McFadden, M.D. (1968): Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosomatic Medicine*, 30, 819-825.
- Lüscher, M. (1992): The psychological influence of capsule colours on the therapeutic effect of a drug. *News sheet, Capsugel Library* 1992, B-2880 Bornem, Belgium
- MacDonald, G., Leary, M. R. (2005): Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131, 202-223.
- MacKenzie, J.N. (1896): The production of the so-called 'rose-cold' by means of an artificial rose. *American Journal of the Medical Sciences*, 91, 45.
- Magnusson, D., Endler, N. S. (1982): A kölcsönhatás elve a személyiségelméletben In: Szakács F., Kulcsár Zs. (szerk.): *Személyiséglélektani szöveggyjtemény I. Alapelvek és méréselmélet. Egy. jegyzet*, Tankönyvkiadó, p. 227-247.
- Mahnke, F.H., Mahnke, R.H. (1993): Color and light in man-made environments. New York: Van Nostrand Reinhold
- Mailloux, J., Brener, J. (2002): Somatosensory Amplification and Its Relationship to Heartbeat Detection Ability. *Psychosomatic Medicine*, 64, 353-357.
- Main, C.J. (1983): The Modified Somatic Perception Questionnaire (MSPQ). *Journal of Psychosomatic Research*, 27, 503-514.
- Mandler, G., Mandler, J.M., Uviller, E.T. (1958): Autonomic feedback: the perception of autonomic activity. *Journal of Abnormal Psychology*, 56, 367-373.
- Margo, C.E. (1999): The placebo effect. *Survey of Ophthalmology*, 44, 31-44.
- Marton, M. (1997): Útban az éntudat kialakulása felé I. *Pszichológia*, 17, 115-150.
- Marton, M. (1998): Útban az éntudat kialakulása felé II. *Pszichológia*, 18, 379-435.
- Maslow, A.H. (1970): *Motivation and personality*. Harper and Row, New York
- McFadden, E.R., Luparello, T., Lyons, H.A., et al. (1969): The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosomatic Medicine*, 31, 134-143.
- McNair, D., Kahn, R., Droppleman, L., Fisher, S. (1968): Patients acquiescence and drug effects. In Rickels (ed.): *Nonspecific factors in drug therapy*. Thomas, Springfield, Ill.
- McNair, D.M., Barrett, J.E. (1979): Two Bass scale factors and response to placebo and anxiolytic drugs. *Psychopharmacology*, 65, 165-170.
- McNair, D.M., Fisher, S., Kahn, R.J., Droppleman, L.F. (1970): Drug-personality interaction in intensive outpatient treatment. *Archives of General Psychiatry*, 22, 128-135.

- McNair, D.M., Gardos, G., Haskell, D.S., & Fisher, S. (1979): Placebo response, placebo effect, and two attributes. *Psychopharmacology*, 63, 245-250.
- McNair, D.M., Kahn, R.J., Drippleman, L., Fisher, S. (1967): Compatibility, acquiescence and drug effects. *Neuropsychopharmacology*, 5, 536-542.
- Meadow, M.J., Kochevar, J., Tellegen, A., Roberts, A.H. (1978): Perceived Somatic Response Inventory: three scales developed by factor analysis. *Journal of Behavioral Medicine*, 1, 413-26.
- Mechanic, D. (1972): Social psychological factors affecting the presentation of bodily complaints. *New England Journal of Medicine*, 286, 1132-1139.
- Mehling, W.E., Gopisetty, V., Daubenmier, J., Price, C.J., Hecht, F.M., et al. (2009): Body Awareness: Construct and Self-Report Measures. *PLoS ONE* 4(5): e5614. doi:10.1371/journal.pone.0005614
- Meisel, A., Roth, L. H. (1981): What we do and do not know about informed consent? *Journal of the American Medical Association*, 246, 2473-2477.
- Melzack, R. (1990): Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in Neurosciences*, 13, 88-92.
- Miller, D.T. (1978): What Constitutes a Self-Serving Attributional Bias? A Reply to Bradley. *Journal of Personality and Social Psychology*, 36, 1221-1223.
- Miller, D.T., Ross, M. (1975): Self-serving biases in the attribution of causality: fact or fiction? *Psychological Bulletin*, 52, 213-225.
- Miller, L.C., Murphy, R., Buss, A.H. (1981): Consciousness of the body: private and public. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41, 397-406.
- Mintz, D. (2002): Meaning and medication in the care of treatment-resistant patients. *American Journal of Psychotherapy*, 56, 322-337.
- Mischel, W. (1973): Toward a cognitive social learning reconceptualization of personality. *Psychological Review*, 80, 252-283.
- Mitchell, V.E., Ross, S., Hurst, P.M. (1974): Drugs and placebos: Effects of caffeine on cognitive performance. *Psychological Reports*, 35, 875-883.
- Moerman, D. E. (2002a): *Meaning, medicine and the "placebo effect"*. Cambridge University Press, Cambridge, p. 47-66.
- Moerman, D.E. (2002b): Explanatory mechanisms for placebo effects: cultural influences and the meaning response. In.: Guess, H.A., Kleinman, A., Kusek, J.W., Engel, L.W. (eds.): *The Science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda*. BMJ Books, London, p. 77-107.
- Mondaini, N., Gontero, P., Giubilei, G. et al (2007): Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *Journal of Sex Medicine*, 4, 1708-1712.
- Montgomery, G. H., Kirsch, I. (1997): Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72, 107-113.
- Morison, R.A.H. (1967): Placebo responses in an arthritis trial. *Annals of Rheumatic Diseases*, 20, 179-185.
- Morris, L.A., O'Neal, E.C. (1974): Drug-name familiarity and the placebo effect. *Journal of Clinical Psychology*, 30, 280-282.
- Morselli, P.L., Garattini, S. (1970): Monosodium glutamate and the chinese restaurant syndrome. *Nature*, 227, 611-612.
- Mosteller, F. (1952): Some statistical problems in measuring the subjective response to drugs. *Biometrics*, 8, 220-226.



- Muller, B.P. (1965): Personality of placebo reactors and nonreactors. *Diseases of the Nervous System*, 26, 58-61.
- Muramatsu, K., Miyaoka, H., Muramatsu, Y., Fuse, K., Yoshimine, F., Kamijima, K., Geyjo, F., Sakurai, K. (2002): The amplification of somatic symptoms in upper respiratory tract infections. *General Hospital Psychiatry*, 24, 172-175.
- Myers, M.G., Cairns, J.A., & Singer, J. (1987): The consent form as a possible cause of side effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 42, 250-253.
- Myers, M.G., Cairns, J.A., Singer, J. (1987): The consent form as a possible cause of side effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 42, 250-253.
- Nagao, Y., Komiya, J., Kuroyanagi, K., Minaba, Y., Susa, A. (1968): Effect of the color of analgesics on their therapeutic results. *Shikwa Gakuho*, 68, 139-142.
- Nakao, M., Barsky, A.J. (2007): Clinical application of somatosensory amplification in psychosomatic medicine. *BioPsychoSocial Medicine*, 1 Oct 2007: ArtID 17.
- Nakao, M., Barsky, A.J., Kumano, H., Kuboki, T. (2002): Relationship Between Somatosensory Amplification and Alexithymia in a Japanese Psychosomatic Clinic. *Psychosomatics* 2002, 43, 55-60.
- Nakao, M., Barsky, A.J., Nishikitani, M., Yano, E., Murata, K. (2007): Somatosensory amplification and its relationship to somatosensory, auditory, and visual evoked and event-related potentials (P300). *Neuroscience Letters*, 415, 185-189.
- Nakao, M., Tamiya, N., Yano, E. (2005): Gender and Somatosensory Amplification in Relation to Perceived Work Stress and Social Support in Japanese Workers. *Women & Health*, 42, 41-54.
- Nash, H. (1962): Psychological effects of amphetamines and barbiturates. *The Journal of Mental and Nervous Disease*, 134, 203-217.
- Nicolau, M.C., Akaarir, M., Gamundi, A., Gonzalez, J., Rial, R.V. (2000): Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Progress in Neurobiology*, 62, 379-406.
- Nisbett, R.E., Schachter, S. (1966): Cognitive manipulation of pain. *Journal of Experimental Social Psychology*, 2, 227-236.
- Nitzan, U., Lichtenberg, P. (2004): Questionnaire survey on use of placebo. *British Medical Journal*, 329, 944-946.
- Oh, V. M. (1994): The placebo effect: can we use it better? *British Medical Journal*, 309, 69-70.
- Olshansky, B. (2007): Placebo and Nocebo in Cardiovascular Health. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 415-421.
- Overgaard, A.B.A., Hoejsted, J., Hansen, R., Moller-Sonnergaard, J., Christrup, L.L. (2001): Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharmacy World & Science*, 23, 185-188.
- Owens, I. P., Wilson, K. (1999): Immunocompetence: a neglected life history trait or a conspicuous red herring? *Trends in Evolution and Ecology*, 14, 170-172.
- Pancheri, L., Kotzalidis, G.D. (1991): Placebo effectiveness in psychiatric disorders: Is it in part a dopamine-mediated effect? A hypothesis. *New Trends in Experimental & Clinical Psychiatry*, 7, 205-211.
- Panksepp, J. (2005): Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans. *Consciousness and cognition*, 14, 30-80.

- Papakostas, Y.G., Daras, M.D. (2001): Placebos, Placebo Effect, and the Response to the Healing Situation: The Evolution of a Concept. *Epilepsia* 42, 1614-1625.
- Park, L. C., Covi, L. (1965): Nonblind placebo trial. *Archives of General Psychiatry*, 12, 336-45.
- Parkhouse, J. (1963): Placebo reactor. *Nature*, 199, 308.
- Passalacqua, G., Milanese, M., Mincarini, M. et al. (2002): Single-dose oral tolerance test with alternative compounds for the management of adverse reactions to drugs. *International Archives of Allergy and Immunology*, 129, 242-247.
- Pennebaker, J.W. (1982): *The psychology of Physical Symptoms*. Springer, New York
- Pennebaker, J.W. (1994): Psychological bases of symptom reporting - perceptual and emotional aspects of chemical-sensitivity. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 497-511.
- Pennebaker, J.W., Burnam, M.A., Schaeffer, M.A., Harper, D.C. (1977): Lack of Control as a Determinant of Perceived Physical Symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 35, 167-174.
- Pennebaker, J.W., Lightner, J.M. (1980): Competition of internal and external information in an exercise setting. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 165-174.
- Pennebaker, J.W., Skelton, J. (1981): Selective monitoring of bodily sensations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41, 213-223.
- Petrie, A. (1967): *Individuality in Pain and Suffering*. University of Chicago Press, Chicago
- Petrie, K. J., Broadbent, E. A., Kley, N., Moss-Morris, R., Horne, R., & Rief, W. (2005): Worries about modernity predict symptom complaints after environmental pesticide spraying. *Psychosomatic Medicine*, 67, 778-782.
- Petrie, K.J., Sivertsen, B., Hysing, M., Broadbent, L., Moss-Morris, R., Eriksen, H.R. & Ursin, H. (2001): Thoroughly Modern Worries: The Relationship of Worries About Modernity to Reported Symptoms, Health, and Medical Care Utilization. *Journal of Psychosomatic Research*, 51, 395-401.
- Petrovic, P. (2008): Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia – Two sides of the same coin? *Pain*, 136, 5-6.
- Piatelli-Palmarini, M. (1996): Evolúció, szelekció és megismerés. In.: Pléh, Cs. (ed) *Kognitív tudomány*. 223-253. Oriris Kiadó, Budapest.
- Piechowiak, H. (1981): Die namenlose Pille. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 111, Nr. 34, 1222-1231.
- Pihl, R.O., Altman, J. (1971): An experimental analysis of the placebo effect. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 91-95.
- Pilling, J. (2004): Rossz hírek közlése. In: Pilling J. (ed): *Orvosi kommunikáció*. Medicina, Budapest, p. 391-412.
- Plotkin, W.B. (1985): A psychological approach to placebo: The role of faith in therapy and treatment. In L. White, B. Tursky, G. E. Schwartz (eds.): *Placebo: Theory, research, and mechanisms*. New York, Guilford Press, pp. 237-254.
- Pogge, R.C. (1963): The toxic placebo. Part I - Side and toxic effects reported during the administration of placebo medicine. *Medical Times*, 91(8), 1-6.
- Preston, R.A., Barry, J.M., Reda, D.J., Williams, D.W. (2000): Placebo-Associated Blood Pressure Response and Adverse Effects in the Treatment of Hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 160, 1449-1454.

- Prigatano, G.P. (2005): Disturbances of Self-awareness and Rehabilitation of Patients With Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20, 19-29.
- Raberg, L., Grahn, M., Hasselquist, D., Svensson, E. (1998): On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. *Proceedings of the Royal Society*, B, 265, 1637-1641.
- Reeves, R.R., Ladner, M.E., Hart, R.H., Burke, R.S. (2007): Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *General Hospital Psychiatry*, 29, 275-277.
- Reidenberg, M.M., Lowenthal, D.T. (1968): Adverse nondrug reactions. *The New England Journal of Medicine*, 279, 678-679.
- Richerson, P. J., Boyd, R. (2005): *Not by Genes Alone. How Culture Transformed Human Evolution*. The University of Chicago Press, Chicago and London
- Richman, L.S., Kubzansky, L., Maselko, J, Kawachi, I., Choo, P., Bauer, M. (2005): Positive Emotion and Health: Going Beyond the Negative. *Health Psychology*, 24, 422-429.
- Rickels, K. (1965): Some comments on non-drug factors in psychiatric therapy. *Psychosomatics*, 6, 303-309.
- Rickels, K. (1968): Non-specific factors in drug therapy of neurotic patients. In: Rickels K, editor. *Non-specific factors in drug therapy*. Springfield: Ch. C. Thomas, 3-26.
- Rickels, K., Downing, R. (1967): Drug- and placebo-treated neurotic outpatients. *Archives of General Psychiatry*, 16, 369-372.
- Rief, W., Avorn, J., Barsky, A.J. (2006): Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Archives of Internal Medicine*, 166, 155-160.
- Robbins, J.M., Kirmayer, L.J. (1991): Attributions of common somatic symptoms. *Psychological Medicine*, 21, 1029-1045.
- Roberts, J.M., Hamilton, M. (1958): Treatment of anxiety states. 1. The effects of suggestion on the symptoms of anxiety states. *Journal of Mental Science*, 104, 1052-1055.
- Rolle-Kampczyk, U., Diez, U. (2003): Impairment of health through mould and mildew exposure in the home. *Tagliche praxis*, 44, 211-219.
- Rosenzweig, P., Brohier, S., Zipfel, A. (1993): The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 54, 578-83.
- Ross, M., Olson, J.M. (1981): An expectancy-attribution model of the effects of placebos. *Psychological Review*, 88, 408-437.
- Ross, S., Buckalew, L.W. (1985): Placebo agency: assessment of drug and placebo effects. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo - theory, research, and mechanisms*. New York: Guilford, 1985, 67-82.
- Ross, S., Schnitzer, S.B. (1963): Further support for the placebo effect in the rat. *Psychological Reports*, 13, 461-462.
- Rothman, K.J., Michels, K.B. (1994): The continuing unethical use of placebo controls. *New England Journal of Medicine*, 331, 394-397.
- Rotter, J.B. (1954): *Social learning and clinical psychology*. Prentice-Hall, New York
- Rózsa S., Kő N. (2007): A mindennapos testi problémák tünetpercepciós modellje. In: Demetrovics Zs., Kökönyei Gy., Oláh A. (szerk). *Személyiséglélektantól az egészségpszichológiáig*. Trefort Kiadó, Budapest, 111-133.

- Rózsa, S., Kő, N., Krekó, K., Unoka, Zs., Csorba, B., Fecskó, E., Kulcsár, Zs. (2008): A mindennapos testi tünetek attribúciója: a Tünetinterpretáció Kérdőív hazai adaptációja. *Pszichológia*, 28, 53-80.
- Rózsa, S., Szádóczky, E., Füredi, J. (2001): A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hungarica*, 16, 384-402.
- Salavecz, Gy., Neculai, K., Rózsa, S., Kopp, M. (2006): Az erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanság kérdőív magyar változatának megbízhatósága és érvényessége. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 7, 231-246.
- Sallis, R.E., Buckalew, L.W. (1984): Relation of capsule color and perceived potency. *Perceptual and Motor Skills*, 58, 897-898.
- Samson, E. (1986): Rechtliche Aspekte von Placebo-Studien. In: Hippus, H., Überla, K., Laakmann, G., Hasford, J. (eds.) *Das Placebo-Problem*. 2-10. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
- Sayar, K., Kirmayer, L.J. Taillefer, S.S. (2003): Predictors of somatic symptoms in depressive disorder. *General Hospital Psychiatry*, 25, 108-114.
- Schachter, S., Singer, J. (1962): Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379-399.
- Scheier, M.F., Carver, C.S. és Bridges, M. W. (1994): Distinguishing Optimism From Neuroticism (and Trait Anxiety, Self-Mastery, and Self-Esteem): A Reevaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 1063-1078.
- Scheier, M.F., Carver, C.S., Gibbons, F.X. (1979): Self-directed attention, awareness of bodily states and suggestibility. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37, 1576-1588.
- Schindel, L.E. (1962): Placebo in therapy and practice. *Antibiotica et Chemotherapia, Advances* (Basel), 10, 398-430.
- Schmidt, A.J., Wolfs-Takens, D.J., Oosterlaan, J., van den Hout, M.A. (1994): Psychological mechanisms in hypochondriasis: attention-induced physical symptoms without sensory stimulation. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 61, 117-120.
- Schreiber, H.-L. (1986): Rechtliche Grenzen für die Zulässigkeit der Placebo-Anwendung. In: Hippus, H., Überla, K., Laakmann, G., Hasford, J. (eds) *Das Placebo-Problem*. 11-22. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
- Schrier, I. (2001): Letter to the editor. *New England Journal of Medicine* 345, 1278.
- Schweiger, A, Parducci, A. (1981): Nocebo: the psychologic induction of pain. *The Pavlovian Journal of Biological Science*, 16, 140-143.
- Sebellico, A. (1989): Il colore de farmaco: inchiesta preliminare. *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale*, 65, 685-687.
- Shapiro, K., McClelland, H.A., Griffiths, M.R., Newell, D.J. (1970): Study on the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states. *British Medical Journal*, 1970ii, 446-449.
- Shapiro, A.K. (1964): Etiological factors in the placebo effect. *Journal of the American Medical Association*, 187, 712-714.
- Shapiro, A.K., Mike, V., Barten, H., Shapiro, E. (1973): Study of the placebo effect with a self-administered placebo test. *Comprehensive Psychiatry*, 14, 535-548.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E. (1997): *The powerful placebo*. The John Hopkins University Press, Baltimore and London

- Shapiro, A.K., Struening, E.L., and Shapiro, E. (1980): The reliability and validity of a placebo test. *Journal of Psychiatric Research*, 15, 253-90.
- Shapiro, A.K., Wilensky, H., Struening, E.L. (1968): Study of the placebo effect with a placebo test. *Comprehensive Psychiatry*, 9, 118-137.
- Shapiro, A.K., Wilensky, H., Struening, E.L. (1968): Study of the placebo effect with a placebo test. *Comprehensive Psychiatry*, 9, 118-137.
- Sharp, H.C. (1965): Identifying placebo-reactors. *Journal of Psychology*, 60, 205-212.
- Sharpe, M., Mayou, R., Walker, J. (2006): Bodily symptoms: New approaches to classification. *Journal of Psychosomatic Research*, 60, 353-356.
- Shaw, M.E. (1936): Medical facts and fallacies. *British Medical Journal*, 1, 515-521.
- Shea, S.C. (2006): *Improving medication adherence*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Sherman, L.J. (1959): The significant variables in psychopharmaceutical research. *American Journal of Psychiatry*, 116, 208-214.
- Sherman, R., Hickner, J. (2008): Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *Journal of General Internal Medicine*, 23, 7-10.
- Shields, S.A., Mallory, M.E., Simon, A. (1989): The Body Awareness Questionnaire: Reliability and validity. *Journal of Personality Assessment*, 53, 802-815.
- Siegel, S. (1999): Multiple chemical sensitivity as a conditional response. *Toxicology and Industrial Health*, 15, 323-330.
- Siegel, S., Baptista, M.A.S., Kim, J.A., McDonald, R.V., Weise-Kelly, L. (2000): Pavlovian psychopharmacology: The associative basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 27, 125-136.
- Siegel, S., Kreutzer, R. (1997): Pavlovian conditioning and multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 521-526 Suppl. 2.
- Sigauco, M., Vighetti, S., Benedetti, F., Colloca, L. (2007): The nocebo effect: How stress modulates pain. *European Psychiatry*, 22, S270.
- Silber, T. J. (1979): Placebo therapy: the ethical dimension. *Journal of the American Medical Association*, 242, 245-246.
- Simmonds, M. J. (2000): Pain and the Placebo in Physiotherapy: a benevolent lie? *Physiotherapy*, 86, 631-637.
- Sipos K., Sipos M., Spielberger, C. D. (1994): A State-Trait Anxiety Inventory (STAI) magyar változata. In Mérei F., Szakács F. (ed.): *Pszichodiagnosztikai vademecum I/2*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 123-148.
- Skovlund, E. (1991): Should we tell trial patients that they might receive placebo? *Lancet*, 337, 1041.
- Smith, D.F. (2002): Functional salutogenic mechanisms of the brain. *Perspectives in Biology and Medicine*, 45, 319-328.
- Smith, S., Henderson, M. (2000): What you don't know won't hurt you. Information given to patients about the side-effects of antipsychotic drugs. *Psychiatric Bulletin*, 24, 172-174.
- Speckens, A.E., Van Hemert, A.M., Spinhoven, P., Bolk, J.H. (1996): The diagnostic and prognostic significance of the Whately Index, the Illness Attitude Scales and the Somatosensory Amplification Scale. *Psychological Medicine*, 26, 1085-1090.

- Spiegel H. (1997): Nocebo: the power of suggestibility. *Preventive Medicine*, 26, 616-621.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., and Lushene, R.E. (1970): *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA
- Spinhoven, P., van der Does, A.J.W. (1997): Somatization and Somatosensory Amplification in Psychiatric Outpatients: An Explorative Study. *Comprehensive Psychiatry* 38, 93-97.
- Spiro, H. M. (1986): *Doctors, patients, and placebos*. Yale University Press, New Haven and London
- Spiro, H.M. (1998): *The Power of Hope: A Doctor's Perspective*. Yale University Press, New Haven and London
- Spriet, A., Spriet, C., Larousse, C., Chigot, D., Roux, M., Simon, P. (1977): Methodology and results of a survey of adverse reactions to a drug in privat practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*; 11, 181-192.
- Staats, P.S., Staats, A., Hekmat, H. (2001): The Additive Impact of Anxiety and a Placebo on Pain. *Pain Medicine*, 2, 267-279.
- Stauder, A., Konkoly Thege, B. (2006): Az észlelt stressz kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 7, 203-216.
- Steinbock, R.M., Marshall, B.J., Ainslie, J.D. (1965): Suggestibility and the placebo response. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 140, 87-91.
- Steinegger, E., Hansel, R. (1988): *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie I*. p.21-22. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo
- Stern, R.M., Higgins, D.H. (1969): Perceived somatic reactions to stress: sex, age, and familial occurrence. *Journal of Psychosomatic Research*, 6, 87-91.
- Stewart-Williams, S. (2004): The Placebo Puzzle: Putting Together the Pieces. *Health Psychology*; 23, 198-206.
- Stewart-Williams, S., Podd, J. (2004): The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, 130, 324-340.
- Storms, M.D., Nisbett, R.E. (1970): Insomnia and the attribution process. *Journal of Personality and Social Psychology*, 16, 319-328.
- Ströhle, A. (2000): Increased response to a putative panicogenic nocebo administration in female patients with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 439-442.
- Surtees, S.J., Stockton, M.G., Gietzen, T.W. (1991): Allergy to penicillin: fable or fact? *British Medical Journal*, 302, 1051-1052.
- Süle, F. (1994): A placebo hatás a mélylélektan oldaláról. *Psychiatria Hungarica*, 9, 285-287.
- Svedman, P., Ingvar, M., Gordh, T. (2005): Anxiebo, placebo and postoperative pain. *BMC Anesthesiology*, 5, 9.
- Szegedi, V., Bárdos, Gy., Détári, L., Tóth, A., Banczerowski-Pelyhe, I., Világi, I. (2005): Transient alterations in neuronal and behavioral activity following bensultap and fipronil treatments of rats. *Toxicology*, 214, 67-76.
- Szemerszky, R., Köteles, F., Bárdos, Gy. (2009a): A környezeti elektromágneses terhelés hatásának tulajdonított nem-specifikus tünetek és a tünetképzés pszichológiai háttértényezői. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 64:553-571.

- Szemerszky, R., Köteles, F., Lih, R., Bárdos, Gy. (2009b): Polluted places or polluted minds? Nocebo effect in symptom reports and 'electromagnetic hypersensitivity' in a sham electromagnetic field exposure experiment. *Kézirat, közlésre benyújtva*
- Szondi, Máté (2006): Optimizmus és egészség. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 2006, 617-636.
- Szondy, Máté (2004): Optimizmus és immunfunkciók. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 5, 301-319.
- Tangrea, J.A., Adrianza, M.E., Helsel, W.E. (1994): Risk factors for the development of placebo adverse reactions in a multicenter clinical trial. *Annals of Epidemiology*, 4, 327-331.
- Tellegen, A., and Atkinson, G. (1974): Openness to absorbing and self-altering experiences ("absorption"), a trait related to hypnotic susceptibility. *Journal of Abnormal Psychology*, 83, 268-277.
- Tessler, R., Mechanic, D. (1978): Psychological distress and perceived health status. *Journal of Health & Social Behavior*, 19, 254-262.
- Thomasma, D. C. (1983): Beyond medical paternalism and patient autonomy: a model of physician conscience for the physician-patient relationship. *Annals of Internal Medicine*, 98, 243-48.
- Thompson, W.G. (2005): *Placebo effect and health: Combining science with compassionate care*. Prometheus Books, Amherst, MA
- Thomson, R. (1982): Side effects and placebo amplification. *British Journal of Psychiatry*, 140, 64-68.
- Thorn, W.F. (1962): The placebo reactor. *Australasian Journal of Pharmacy*, 43, 1035-1037.
- Thuróczy, Gy. (2002): A rádiófrekvenciás sugárzások egészségügyi kérdései. *Magyar Tudomány*, 8, 1010.
- Tilburt, J.C., Emanuel, E.J., Kaptchuk, T.J., Curlin, F.A., Miller, F.G. (2008): Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *British Medical Journal*, 337, 1-5.
- Tomasello, M. (2002): *Gondolkodás és kultúra*. Osiris, Budapest
- Totman, R. (1975): Cognitive dissonance and the placebo response: The effects of differential justification for undergoing dummy injections. *European Journal of Social Psychology*, 5, 441-456.
- Traut, E.F., Passarelli, E.W. (1956): Study in the controlled therapy of degenerative arthritis. *Archives of Internal Medicine*, 98, 181-186.
- Traut, E.F., Passarelli, E.W. (1957): Placebos in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions. *Annals of Rheumatic Diseases*, 16, 18-22.
- Trouton, D.S. (1957): Placebos and their psychological effects. *Journal of Mental Science*, 103, 344-354.
- Turner, J.A., Deyo, R.A., Loeser, J.D., Von Korff, M., Fordyce, W.E. (1984): The importance of placebo effects in pain treatment and research. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1609-1614.
- Uhlenhuth, E., Alexander, P.E., Dempsey, G.M., Jones, W., Coleman, B.S., Swiontek, A.M. (1998): Medication side effects in anxious patients: Negative placebo responses? *Journal of Affective Disorders*, 47, 183-190.
- Uhlenhuth, E.H., Park, L.C. (1964): The influence of medication (imipramine) and doctor in relieving depressed psychoneurotic outpatients. *Journal of Psychiatric Research*, 2, 101-122.
- Ursin, H. (1997): Sensitization, Somatization, and Subjective Health Complaints. *International Journal of Behavioral Medicine*, 4, 105-116.
- van der Kolk, B.A., Percovitz, D., Roth, S., Mandel, F., McFarlane, A., Herman, J. (1996): Dissociation, somatization and affect dysregulation: the complexity of adaptation to trauma. *American Journal of Psychiatry*, 153(7S), 83-93.

- Varga, K. (2006): Placebó és szuggesztió - a gyógyítás szolgálatában. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 2006, 597-616.
- Vase, L., Robinson, M.E., Verrec, G.N., Price, D.D. (2003): The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*, 105, 17-25.
- Vautier, S., Raufaste, E. (2006): Configural instability of data from the Life Orientation Test-Revised. *Personality and Individual Differences*, 40, 1511-1519.
- Vautier, S., Raufaste, E., Carioux, M. (2003): Dimensionality of the Revised Life Orientation Test and the status of filler items. *International Journal of Psychology*, 38, 390-400.
- Vickers, A.J., de Craen, A.J.M. (2000): Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 157-161.
- Vogel, A.V., Goodwin, J.S., Goodwin, J.M. (1980): The therapeutics of placebo. *American Family Physician*, 22, 105-109.
- Von Felsinger, J.M., Lasagna, L., Beecher, H.K. (1955): Drug-induced mood changes in man. II. Personality and reactions to drugs. *Journal of the American Medical Association*, 157, 1113-1119.
- Von Knorring, L., Monakhov, K., Perris, C. (1978): Augmenting/Reducing: an Adaptive Switch Mechanism to Cope with Incoming Signals in Healthy Subjects and Psychiatric Patients. *Neuropsychobiology*, 4, 150-179.
- Voudouris, N.J. (1990): The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43, 121-128.
- Voudouris, N.J., Peck, C.L., Coleman G. (1989): Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain*, 38, 109-116.
- Vrhovac, B. (1977): Placebo and its importance in medicine. *International Journal of Clinical Pharmacology*, 15, 161-165.
- Waber, R.L., Shiv, B., Carmon, Z., Ariely, D. (2008): Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy. *Journal of the American Medical Association*, 299, 1016-1017.
- Wall, P.D. (1999): *Pain: The Science of Suffering*. Weindenfeld & Nickolson, London
- Waters, W.F., Cohen, R.A., Bernard, B.A., Buco, S.M., Dreger, R.M. (1984): An autonomic nervous system response inventory (ANSRI): Scaling, reliability, and cross-validation. *Journal of Behavioral Medicine*, 7, 315-341.
- Watson, D., Pennebaker, J.W. (1989): Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychological Review*, 96, 234-254.
- Watten, R.G., Vassend, O., Myhrer, T., and Syversen, J.-L. (1997): Personality factors and somatic symptoms. *European Journal of Personality*, 11, 57-68.
- Weary, G. (1979): Self-Serving Attributional Biases: Perceptual or Response Distortions? *Journal of Personality and Social Psychology*, 37, 1418-1420.
- White, R.W. (1959): Motivation reconsidered. The concept of competence. *Psychological Review*, 66, 297-333.
- Whitehead, W.E, Busch, C.M., Heller, B.R. and Costa, P.T. Jr. (1986): Social learning influences on menstrual symptoms and illness behavior. *Health Psychology*, 5, 13-23.



- Whitehead, W.E., Fedoravicius, A.S., Blackwell, B. and Wooley, S. (1979): A behavioral conceptualization of psychosomatic illness: Psychosomatic symptoms as learned responses. In: McNamara, J.R. (ed): *Behavioral Approaches in Medicine: Application and Analysis*. Plenum Press, New York
- Whitehead, W.E., Schuster, M.M. (1982): The treatment of functional gastrointestinal disorders. In: Gallon, R.L. (ed.): *The Psychosomatic Approach to Illness*. Elsevier Biomedical, New York, pp. 195-225.
- Whitehorn, J.C. (1958): Psychiatric implications of the "placebo effect." *American Journal of Psychiatry*, 114, 662-664.
- WHO (2003): *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. WHO
- Wickramasekera, I. (1980): A conditioned response model of the placebo effect: predictions from the model. *Biofeedback and Self Regulation*, 5, 5-18.
- Willer, J.C., Dehen, H., Cambier, J. (1981): Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science*, 212, 689-91.
- Williams, C.W., Lees-Haley, P.R., Price, J.R. (1998): Self-Attention and Reported Symptoms: Implications for Forensic Assessment. *Professional Psychology: Research and Practice*, 29, 125-129.
- Wise, T.N., Mann, L.S. (1994): The relationship between somatosensory amplification, alexithymia, and neuroticism. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, 515-521.
- Withers, R. (2001): Psychoanalysis, complementary medicine and the placebo. Peters, D. (ed.): *Understanding the Placebo Effect in Complementary Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 111-130.
- Witthöft, M., Rist, F., Bailer, J. (2008): Evidence for a Specific Link Between the Personality Trait of Absorption and Idiopathic Environmental Intolerance. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71, 795-802.
- Wolf, S (1959): The pharmacology of placebos. *Pharmacological Review*, ii, 689-705.
- Wolf, S. (1950): Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects - the pharmacology of placebos. *Journal of Clinical Investigation*, 29, 100-109.
- Wolf, S., Doering, C.R., Clark, M.D., Hagans, J.A. (1957): Chance distribution and the placebo reactor. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 49, 837-841.
- Wolf, S., Pinsky, R.H. (1954): Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. *Journal of the American Medical Association*, 155, 339.
- Wolff, H.G., DuBois, E.F., Cattel, M., Lipkin, M., Gold, H., Diethelm, O., Wheeler, C.H., Richardson, H. (1946): The use of placebos in therapy. *New York State Journal of Medicine*, 46, 1718-27.
- Wolinsky, F.D., Coe, R.M., Miller, D.K., Prendergast, J.M. (1984): Measurement of the global and functional dimensions of health status in the elderly. *Journal of Gerontology*, 39, 88-92.
- World Medical Association (2000): *Declaration of Helsinki*. Edinburgh, October 2000.
- Wyshak, G., Barsky, A.J., Klerman, G.L. (1991): Comparison of psychiatric screening tests in a general medical setting using ROC analysis. *Medical Care*, 29, 775-785.
- Zajicek, G. (1995): The placebo effect is the healing force of nature. *Cancer Journal*, 8, 44-45.

## **Függelékek**

1. Függelék: A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála szabadon felhasználható magyar verziója és angol eredetije
2. Függelék: A vizsgálatsorozat 2. és 3. fázisában használt kérdőív-csomag
3. Függelék: A 4. vizsgálati fázisban használt kétféle gyógyszer a tároló fiolákban
4. Függelék: A 4. vizsgálati fázisban használt, a kooperativitási torzítást mérő kérdőív
5. Függelék: A 4. vizsgálati fázis intézményi etikai engedélye
6. Függelék: A vizsgálat 4. fázisában használt tájékoztató és a résztvevők által aláírt beleegyezési nyilatkozat

## 1. Függelék

A Szomatoszensoros Amplifikáció Skála szabadon felhasználható magyar verziója és az angol eredeti

Kérjük, jelölje be, hogy mennyire tartja önmagára nézve igaznak a következő állításokat!

	egyáltalán nem	kissé	mérsékelt en	meglehetősen	nagyon
1. Ha valaki köhög körülöttem, nekem is köhögniöm kell.					
2. Ki nem állhatom a füstöt, a szmogot vagy a szennyezett levegőt.					
3. Gyakran észreveszem a szervezetemben zajló különböző folyamatokat.					
4. Ha megsérülök, sokáig megmarad a nyoma.					
5. Nagyon zavarnak a hirtelen hangos zajok.					
6. Néha hallom a saját pulzusomat vagy szívdobbanásaimat lüktetni a füleimben.					
7. Utálok, ha túl melegem van vagy nagyon fázok.					
8. Nagyon hamar megérzem, ha a gyomrom mozogni kezd az éhségtől.					
9. Még olyan apróságok is, mint egy rovarcsípés vagy egy szálka, nagyon tudnak idegesíteni					
10. Rosszul tűröm a fájdalmat.					

*Megjegyzések:* az egyes tételek pontozása 1 és 5 között történik, fordított tételek nincsenek

Az angol eredeti verzió (Barsky és mtsai, 1990)

1. When someone else cough, it makes me cough too.
2. I can't stand smoke, smog, or pollutants in the air.
3. I find i'm often aware of various things happening in my body.
4. When i bruise myself, it stays noticeable for a long time.
5. Sudden loud noises really disturb me.
6. I can sometimes hear my pulse or my hartbeat throbbing in my ear.
7. I hate to be too hot or too cold.
8. I'm quick to sense the hunger contractions in my stomach
9. Even something minor, like an insect bite or a splinter, really bothers me.
10. I have a low tolerance for pain.

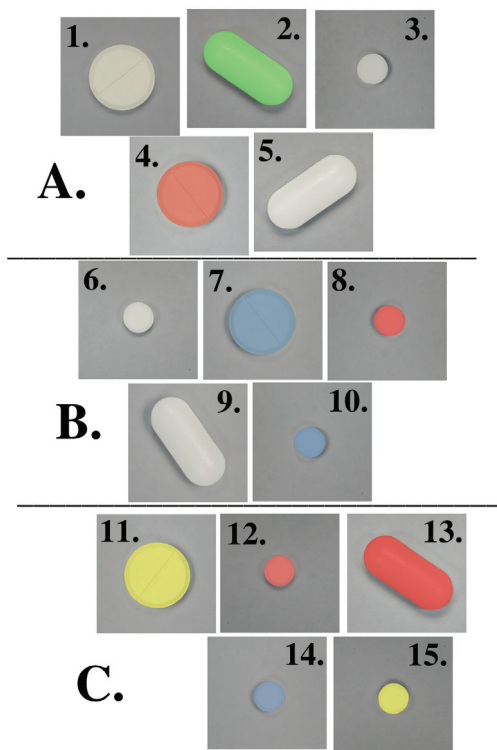
## 2. Függelék

A vizsgálsorozat 2. és 3. fázisában használt kérdőív-csomag

Megjegyzés: a 9. kérdés az egyetemista minta és a betegminta esetében különböző volt (ld. ott)

A felhasznált kérdőívek *(részletesebben ld. a II.1.2., a II.2.2. és a II.3.2. szakaszban)*:

10: LOT-R; 11: PHQ-15; 12: SSAS; 13: STAI-T



Mindenki által ismert tény, hogy a legtöbb gyógyszer számos mellékhatással is bír. Az utóbbi időben megerősödött az a gyanú, hogy e mellékhatások egy része általános jellegű, bizonyos mértékig független az adott gyógyszer farmakológiai hatásától, és számos más tényezőnek, például a gyógyszerek színének-formájának tulajdonítható. Jelen kutatásban ezt a kérdést vizsgáljuk meg egy kicsit részletesebben. A kutatást az ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszéke és az ELTE Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszéke közösen végzi. Szíves együttműködését ezúton is köszönjük!

Kérjük, az alábbi kérdőív minden egyes pontjánál nézze meg figyelmesen a megadott tablettát és értelemszerűen töltsse ki a táblázatokat. E kérdőívben **nincsenek jó vagy rossz válaszok**, minden esetben az **Ön véleményére vagyunk kíváncsiak**.

Életkor: ..... év

Nem: férfi / nő

Foglalkozás: .....

Kérjük, jelölje be legmagasabb iskolai végzettségét:

alapfokú (általános iskola)	középfokú	felsőfokú
-----------------------------	-----------	-----------

Jelenlegi panaszai: ..... [csak a betegminta esetében]

1. Kérjük, először nézze meg alaposan az 1-es számú (**közepes méretű, kerek, fehér**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszednie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmoság	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen?

.....

2. Kérjük, most nézze meg alaposan az 8-as számú (**kisméretű, kerek, piros**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszédnie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmodás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen?

.....

3. Kérjük, most nézze meg alaposan az 14-es számú (**kisméretű, kerek, kék**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszédnie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmodás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen?

.....

4. Kérjük, most nézze meg alaposan az 6-os számú (**kisméretű, kerek, fehér**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszédnie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmodás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenség	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen? .....

5. Kérjük, most nézze meg alaposan az 15-ös számú (**kisméretű, kerek, sárga**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszédnie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmoság	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenség	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen?

.....

6. Kérjük, most nézze meg alaposan az 5-ös számú (**oblong, fehér**) tablettát. Ha ezt a tablettát kellene beszédnie, mennyire tartaná valószínűnek a következő mellékhatások jelentkezését?

1. fejfájás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
2. izgatottság, ingerlékenység	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
3. gyomorfájás, gyomorégés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
4. szívdobogásérzés, gyors szívverés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
5. szellemi tompaság, álmoság	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
6. émelygés, hányinger	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
7. magas vérnyomás	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
8. hasmenés, laza széklet	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
9. szédülés	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon
10. fáradtság, erőtlenség	semennyire	nem nagyon	közepesen	eléggé	nagyon

Van-e elképzelése arról, hogy milyen gyógyszert (neve és/vagy hatása) lát a képen?

.....

7. Kérjük, becsülje meg, hogy az utóbbi egy évben milyen gyakorisággal használt bármilyen gyógyszert (pl. fájdalomcsillapítót, lázcsillapítót, görcsoldót, köhögéscsillapítót, stb.)? [Az esetlegesen használt vitaminokat és fogamzásgátlókat ne vegye bele a becslésbe!]

egyszer sem	1-5 alkalommal	havonta 1-2-szer	hetente 1-2-szer	még többször
-------------	----------------	------------------	------------------	--------------

8. A szűkebben vett családi körben (szülők, nagyszülők, testvérek) a múltban mennyire volt jellemző a gyógyszer mellékhatások jelentkezése?

soha	nagyon ritkán	időnként	gyakran	mindig
------	---------------	----------	---------	--------

9. [az egyetemista minta esetében] Kérjük, sorolja fel azt, hogy **Ön személyesen** milyen gyógyszer-mellékhatásokat tapasztalt már életében! Ha emlékszik rá, nevezze meg az adott gyógyszert is!

Mellékhatás	A gyógyszer neve	Mire szedte?

9. [a betegminta esetében] Kizárólag a saját személyes tapasztalatait tekintve, a múltban mennyire volt jellemző a gyógyszer mellékhatások jelentkezése?

soha	nagyon ritkán	időnként	gyakran	mindig
------	---------------	----------	---------	--------

10. Kérjük, jelölje be, hogy mennyire ért egyet a következő állításokkal!

	egyáltalán nem értek egyet	inkább nem értek egyet	nem tudom eldönteni	valamennyire egyetértek	teljesen egyetértek
1. Ha bizonytalan vagyok valamiben, akkor rendszerint a legjobb kimenetelben bízom.					
2. Könnyen tudok relaxálni.					
3. Az én esetemben, ha valami elromolhat, akkor valóban el is romlik.					
4. Mindig optimista vagyok a jövővel kapcsolatban.					
5. Nagyon szeretek a barátaimmal lenni.					
6. Fontos, hogy találjak magamnak elfoglaltságot.					
7. Szinte soha nem várom azt, hogy					



rendben menjenek a dolgok.					
8. Nem egykönnyen izgatom fel magam.					
9. Ritkán számítok arra, hogy jó dolgok történhetnek velem.					
10. Összességében inkább jó, mint rossz dolgokra számítok.					

11. Az elmúlt 4 hét során mennyire zavarták Önt a következő tünetek?

	egyáltalán nem zavartak	kissé zavartak	nagyon zavartak
1. Gyomorfájás			
2. Derék- vagy hátfájás			
3. Kar, láb vagy ízületi fájdalom (térd, csípő, stb.)			
4. Nőknél: menstruációs görcsök vagy egyéb problémák a ciklus során			
5. Fejfájás			
6. Mellkasi fájdalom			
7. Szédülés			
8. Ájulás-érzés, elgyengülés			
9. Erős vagy szapora szívdobogás			
10. Nehézlégzés, légszomj			
11. Fájdalom vagy problémák a szexuális együttlét során			
12. Székrekedés, híg vagy gyakori széklet			
13. Hányinger, puffadás, bélgázok, emésztési problémák			
14. Fáradtság, energiahány			
15. Alvással kapcsolatos problémák			

12. Kérjük, jelölje be, hogy mennyire tartja önmagára nézve igaznak a következő állításokat!

	egyáltalán nem	kissé	mérsékelt en	meglehetősen	nagyon
1. Ha valaki köhög körülöttem, nekem is köhögöm kell.					
2. Ki nem állhatom a füstöt, a szmogot vagy a szennyezett levegőt.					
3. Gyakran észreveszem a szervezetemben zajló különböző folyamatokat.					
4. Ha megsérülök, sokáig megmarad a nyoma.					
5. Nagyon zavarnak a hirtelen hangos zajok.					
6. Néha hallom a saját pulzusomat vagy szívdobbanásaimat lüktetni a füleimben.					

7. Utálom, ha túl melegem van vagy nagyon fázok.					
8. Nagyon hamar megérezem, ha a gyomrom mozogni kezd az éhségtől.					
9. Még olyan apróságok is, mint egy rovarcsípés vagy egy szálka, nagyon tudnak idegesíteni					
10. Rosszul tűröm a fájdalmat.					

13. Az alábbiakban néhány olyan megállapítást olvashat, amelyekkel az emberek önmagukat szokták jellemezni. Figyelmesen olvassa el valamennyit és jelölje be az Önre leginkább jellemzőt attól függően, hogy ÁLTALÁBAN HOGYAN ÉRZI MAGÁT. Nincsenek helyes vagy helytelen válaszok. Ne gondolkozzon túl sokat, hanem azt a választ jelölje meg, amely általában jellemző Önre.

	soha	néha	gyakran	mindig
1. Jól érzem magam				
2. Gyorsan elfáradok				
3. A sírás ellen küszködnöm kell				
4. A szerencse elkerül				
5. Sokszor hátrányos helyzetbe kerülök, mert nem tudom elég gyorsan elhatározni magam				
6. Kipihentnek érzem magam				
7. Nyugodt, megfontolt és tetterre kész vagyok				
8. Úgy érzem, hogy annyi megoldatlan problémám van, hogy nem tudok úrrá lenni rajtuk				
9. A semmiségeket is túlzottan a szívemre veszem				
10. Boldog vagyok				
11. Hajlamos vagyok túlságosan komolyan venni a dolgokat				
12. Kevés az önbizalmam				
13. Biztonságban érzem magam				
14. A kritikus helyzeteket szívesen elkerülöm				
15. Csüggedtnek érzem magam				
16. Elégedett vagyok				
17. Lényegtelen dolgok is sokáig foglalkoztatnak és nem hagynak nyugodni				
18. A csalódások annyira megviselnek, hogy nem tudom a fejemből kiverni őket				
19. Kiegyensúlyozott vagyok				
20. Feszült lelkiállapotba jutok és izgatott leszek, ha az utóbbi időszak gondjaira, bajaira gondolok				

Együttműködését és segítségét ezúton is köszönjük!

*A vizsgálat vezetői*

### 3. Függelék

A 4. vizsgálati fázisban használt kétféle gyógyszer a tároló fiolákban



#### 4. Függelék

A 4. vizsgálati fázisban használt, a kooperativitási torzítást mérő kérdőív

Kérjük, jelöld be azt, hogy mennyire értesz egyet a következő állításokkal!

	Egyáltalán nem	Inkább nem	Nem tudom eldönteni	Valamennyire	Teljesen
1. Ez a kísérlet nagyon jól szervezettnek tűnik.					
2. Szimpatikusnak találtam a kísérletvezetőt.					
3. A kísérletvezető szakmailag nagyon felkészült.					
4. Jól együtt tudok működni a vizsgálat vezetőjével.					

## 5. Függelék

### A 4. vizsgálati fázis etikai engedélye



Eötvös Lóránd Tudományegyetem  
Pedagógiai és Pszichológiai Kar  
Kutatásetikai Bizottság

H-1064 Budapest Izabella u. 46.  
Tel: (36-1) 461-2681 Fax: (36-1) 461-2697 E-mail: molnar@cogpsyphy.hu

#### Kutatásetikai Bizottság Állásfoglalása

A Dr. Bárdos György által vezetett kutatás („A gyógyszerek színe által indukált nem-specifikus mellékhatások kísérletes vizsgálata”) megfelel a szükséges tudományetikai követelményeknek, melyek egyaránt vonatkoznak a vizsgálat tervezésére, a résztvevő személyek felvilágosítására, a vizsgálat körülményeire, és az adatvédelemre.

Állásfoglalásunk melléklete Dr. Bárdos Györgynek a Kutatásetikai Bizottsághoz benyújtott kérelme, mely tartalmazza a kutatás fenti vonatkozásainak részletes ismertetését.

Budapest, 2008. szept. 25.

  
Dr. Molnár Márk  
a Kutatásetikai Bizottság elnöke

## 6. Függelék

A vizsgálat 4. fázisában használt tájékoztató és a résztvevők által aláírt beleegyezési nyilatkozat

### Tájékoztató

"Gyógyszer akut mellékhatás" vizsgálat, ELTE

Kutatásvezető: Dr. Bárdos György

Vizsgálatvezető: Kőteles Ferenc

Tisztelt Résztvevő!

A következőkben egy olyan kutatásban való részvételre szeretnénk kérni, ami egyes, régóta kereskedelmi forgalomban elérhető, nem receptköteles gyógyszerek ún. akut (a bevételt követően jelentkező, majd hamar elmúló) mellékhatásait vizsgálja. Akut mellékhatások jelentkezéséről számos beteg panaszodik, vagy éppen ezek jelentkezése miatt hagyja abba komolyabb, mással nem helyettesíthető gyógyszerek szedését, ezért nagyon fontos lenne a kiváltásért felelős anyagok és mechanizmusok tisztázása. Ilyen akut mellékhatás pl. az enyhe fejfájás, a gyomortáji panaszok, a szellemi tompaság vagy a szívdobogásérzés. E mellékhatások rendszerint nagyon hamar, a beszédést és felszívódást követő néhány percben jelentkeznek, majd eltűnnek és a későbbiekben egészségi kockázatot nem jelentenek. A vizsgálatba bevont gyógyszerekről a vizsgálat lezárulása előtt sajnos nem adhatunk közelebbi tájékoztatást. Kijelentjük ugyanakkor, hogy e szerek egyszeri adagjának bevétele ismert egészségügyi kockázatot csak bizonyos gyógyszerallergiák, illetve bizonyos betegségek esetén jelenthet, ezért kérjük, hogy a biztonság kedvéért bármiféle ismert gyógyszerallergia, illetve jelenleg is zajló gyógyszeres kezelés esetén **NE VEGYÉL RÉSZT A VIZSGÁLATBAN!**

A vizsgálat során néhány kérdőív (előzetes gyógyszeresedési szokások és adatok, szorongási szintet felmérő kérdőív, stb.) kitöltése után a vizsgálatba bevont gyógyszerek egyikéből kell egyetlen tablettát bevenned, és 10 percen keresztül az észlelt akut mellékhatásokat regisztrálnod. A teljes vizsgálat becsült időtartama 50-60 perc.

A vizsgálat mind felépítése szempontjából, mind etikai vonatkozásban mindenben követi a vonatkozó jogszabályokat, és minden szükséges engedély birtokában zajlik. A vizsgálatban résztvevők részvételi beleegyezésüket bármikor, szóban vagy írásban, indoklás nélkül visszavonhatják. A vizsgálat részleteiről annak lezártaival adhatunk felvilágosítást, kijelentjük ugyanakkor, hogy a vizsgálat nem jelent (a fenteikben nem ismertetett) egyéb egészségügyi kockázatot. A részletekről – kérésére – a vizsgálat teljes lezárása után szívesen adunk tájékoztatást.

## **Beleegyezési Nyilatkozat**

"Gyógyszer akut mellékhatás" vizsgálat, ELTE

Vizsgálatban használt kód: .....

Kutatásvezető: Dr. Bárdos György

Vizsgálatvezető: Köteles Ferenc

Alulírott ....., .....

név

születési hely, idő

Kijelentem, hogy részletes tájékoztatást kaptam ennek a vizsgálatnak a céljáról, természetéről és lehetséges veszélyeiről.

Kijelentem, hogy jelenleg nem állok semmilyen gyógyszeres kezelés alatt, egészségesnek érzem magam.

Kijelentem, hogy tudomásom szerint nem vagyok várandós.

Kijelentem, hogy tudomásom szerint nem szenvedek a következő betegségek egyikében sem: gyomor- vagy nyombélfekély, illetve más emésztőszervi vérzés; súlyos máj- vagy veseelégtelenség; súlyos szívelégtelenség.

Kijelentem, hogy tudomásom szerint nincs semmilyen gyógyszerallergiám, korábban nem fordult elő az, hogy gyógyszereszedés következményeképpen csalánkiütéseim vagy légúti panaszaim (náthaszerű állapot, ödéma, asztmaszerű fulladásos tünetek) alakultak ki.

Értem a szóban és írásban közölt információt, és beleegyezek abba, hogy teljeskörűen részt veszek a vizsgálat minden fázisában, a tájékoztatóban leírtaknak megfelelően.

A beleegyezést önként, befolyástól mentesen adom. Tudatában vagyok annak, hogy a vizsgálatba való beleegyezést bármikor, szóban vagy írásban, indoklás nélkül visszavonhatom.

Beleegyezek abba, hogy a vizsgálat során feltárt adataim egy egyéni kódszámmal (személyes adataim nélkül) együtt felhasználásra kerüljenek.

A fenti feltételekkel beleegyezek a vizsgálatban való részvételbe.

Dátum:

Vizsgálati személy aláírása

## **Kutató nyilatkozata a Beteg Tájékoztatót Beleegyezéséről**

Én, alulírott, a Tájékoztatóban foglaltaknak megfelelően elmagyaráztam a vizsgálat részleteit a fenti vizsgálati személynek.

Dátum:

Vizsgálatvezető aláírása