



## اهمیت و نقش اثر دارونما (پلاسبو) در درمان و کار آزمایشی بالینی: یک مرور روایتی

کاظم مالمیر: دانشیار، گروه فیزیوتراپی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول) [kmalmir@tums.ac.ir](mailto:kmalmir@tums.ac.ir)  
مجید اشرف گنججوئی: استادیار، گروه فیزیوتراپی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

پلاسبو،  
نوسبو،  
کارآزمایی بالینی،  
شرطی سازی،  
انتظار

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۷

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۶/۱۸

**زمینه و هدف:** درمانگران و پزشکان از دیرباز اثرات فراتر از دارو و درمان را مد نظر داشته‌اند. این اثرات که با نام دارونما (پلاسبو) شناخته می‌شوند محدود به درمان نبوده بلکه مطالعات کارآزمایی بالینی را هم تحت تاثیر قرار می‌دهند. طوری که اگر تمهیدات لازم انجام نشود تفسیر نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی خالی از اشکال نخواهد بود.

**روش کار:** اثرات پلاسبو با مدل‌های متعددی مانند مدل‌های محاسباتی، شرطی سازی، انتظار و ذهنیت قابل توضیح می‌باشند. پلاسبو از واسطه‌ها و مکانیسم‌های گوناگونی مانند مکانیسم‌های روانشناختی و نورویبولوژی برای تاثیرگذاری استفاده می‌کند.

**یافته‌ها:** اثرات پلاسبو در بیماری‌های مختلف مانند پارکینسون، درد، اسکروز متعدد، افسردگی، سالمندی و در کودکان مورد برر سی قرار گرفته است. با این حال عوامل متدولوژیک متعددی مانند اثر هائورن، بازگشت به میانگین، سوگیری‌های درمانگر و ناظر، نتایج مطالعات مربوط به اثر پلاسبو را می‌توانند مخدوش کنند.

**نتیجه‌گیری:** عدم توجه به این عوامل باعث تفسیر نادرست نتایج مطالعات مربوط به اثر پلاسبو شده است. بنابراین آگاهی از اثرات پلاسبو و زیربنای بیولوژیک آنها و در نظر داشتن آنها در کارآزمایی‌های بالینی کمک می‌کند تا ساختار بیولوژیک بدن انسان بهتر شناخته شده و نتیجه کارآزمایی‌های بالینی بهتر تفسیر شوند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Malmir K, Ashrafganjooie M. Importance and Role of Placebo Effects in Clinical Trials and Treatment: A Narrative Review. Razi J Med Sci. 2023;30(6): 29-43.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



## Review Article

# Importance and Role of Placebo Effects in Clinical Trials and Treatment: A Narrative Review

**Kazem Malmir:** Ph.D, Associate Professor, Department of Physical Therapy, School of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\* Corresponding author) [kmalmir@tums.ac.ir](mailto:kmalmir@tums.ac.ir)  
**Majid Ashrafganjooie:** Ph.D, Assistance Professor, Department of Physical Therapy, School of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

**Background & Aims:** Any treatment method, material, symbol, ritual, or word that has an indirect or non-specific effect is called a placebo or sham. A placebo is described as an ineffective substance, such as injecting saline or a sweet pill, or simulating a treatment that may not have a direct effect on a particular variable but can improve the symptoms of a disease. The term "placebo effect" refers to any therapeutic effect due to the use of a placebo agent, although that agent has no specific biological effect (1). Placebo effects and favorable outcomes resulting from the patient's expectation of treatment should be considered a powerful tool for treatment. In addition, the collaboration between therapist and patient creates the basis for placebo effects (4). However, patient expectations and the patient-therapist relationship, as well as the history of previous treatments, can also have adverse effects and impair treatment. Adverse effects, as opposed to placebo effects, are called nocebo effects (6).

Placebo needs different mediators to work. The central nervous system (CNS) is the main station and physiological mediator of placebo effects through memory and learning. Commands related to the sensory, motor, automatic, and immune systems are issued from this station. People have certain individual traits that enable them to respond more or less to a specific stimulus (14). Different mechanisms are described for both placebo and nocebo effects. The characteristics of the treatment environment can act as a conditioned stimulus and evoke a therapeutic effect in the absence of the active therapeutic agent. The conditioned response can also be generated as a nocebo effect. For example, nausea can recur when a patient observes an environment where he or she has undergone chemotherapy in the past. Associate learning, which creates a placebo effect, can be achieved through conditioning. While the relative role of conditioning is not clear, conditioning is an important unconscious mechanism, especially for placebo effects on the immune or endocrine system (21). In addition to conditioning, expectation is also influential as a cognitive issue. The patient consciously predicts the outcome of treatment, positively or negatively (15). Expectation is affected by a person's emotional evaluation of the situation, such as fear, anxiety, or expectation of reward. However, the patient's previous experiences or emotional factors can have a positive or negative placebo effect (24). The computational and mindset models are the other psychological mechanisms behind placebo effects. The difference in the amount and accuracy of expectations that affect the strength of placebo effects in the field of pain can be explained by the Bayesian computational model based on a predictive coding framework (27). Mindsets are frameworks that lead people to shape associations or beliefs about situations or experiences (4). Research on the effect of mindsets on stress response has shown that using the physiological capacity of stress responses to improve performance and cognitive capability, instead of negative perceptions of stress, leads to a more adaptive cortisol state. That means a less cortisol for those with a high cortisol response and a high cortisol for those with a lower cortisol response to stress (26).

The results of research related to placebo show that it calms down patients, prevents the prescription of unnecessary drugs, and is used as a complementary therapy. The purpose of using a placebo is not necessarily to deceive. Placebo may thus be an effective treatment; not using it can even be unethical (1). Research in the field of placebo has been conducted for various conditions. High placebo response rates have been reported for Parkinson's disease. Numerous studies have been conducted to investigate the neurobiological basis of placebo responses in Parkinson's disease. It has been determined that the improvement in mobility in these patients is due to the release of dopamine and the activation of the entire pathway from the substantia nigra to the striatum. This can be obtained by stimulating the subthalamic region and using a placebo. In addition, the extent of the placebo effect depends on the expectation of recovery, which in turn is associated with the release of dopamine (35). Researchers have also reported placebo-induced improvements in patients with multiple sclerosis (37), epilepsy (38), and depression (19). The purpose of a placebo in clinical trials is exactly the opposite of that in clinical conditions. That is, to limit and reduce the placebo effect as much as possible in order to isolate the pure effect of a particular

## Keywords

Placebo,  
Nocebo,  
Clinical trial,  
Conditioning,  
Expectancy

Received: 08/07/2023

Published: 09/09/2023

treatment. Research into placebo mechanisms has at least two important implications for clinical trials: one is to design protocols to circumvent the need for placebo groups. The other is to re-evaluate the methodology of clinical trials. In fact, patient expectations are usually uncontrollable. However they have the potential to affect both the placebo group and the active treatment group distinctly. As a result, attempts to isolate the pharmacodynamic effects would be impossible (41). In clinical trial studies, the adverse effects observed in the active treatment group and the placebo group were often influenced by non-specific factors. The rate of adverse effects reported in placebo groups in clinical trial studies can be quantified using a systematic review. Participants in a double-blind randomized clinical trial know that they will receive either an active drug or a placebo and are aware of any adverse effects they may experience. This information is contained in the informed consent form and provided through instructions from the examiner. Informing participants about possible adverse effects they may experience significantly impacts their expectations (14). The patient's belief regarding allocation to an active treatment group or a placebo group may be more effective than the active drug itself. This is the case in surgery for Parkinsonian patients (33). However, patient expectations have not yet been assessed in a clinical trial or included in the analysis. In routine clinical treatments where a known drug is given to patients, the efficacy of the drug is due to a combination of a nonspecific placebo effect and a biologically active effect. In double-blinded placebo-controlled trials, a direct biological effect is assumed to be the difference between the active and placebo groups. However, because the direct biological and nonspecific effects of placebo may not be solely additive, it is not easy to draw conclusions from double-blind placebo-controlled trials (10). Informed consent may alter the effectiveness of a placebo compared to an active agent in a situation where medications are prescribed to patients without providing information related to the study (45). The placebo effect may be very large for non-blinded interventions. This may lead to an efficacy paradox (46). This happens, for example, when a treatment is effective compared to a drug but has little therapeutic effect compared to a placebo. However, all treatments must meet a high standard to demonstrate their advantage of treatment over the control group. This may occur in surgeries in which nonspecific beneficial effects are prominent, but sham surgery is not used as a control. The same is true for other methods in which blinding is not possible, such as in the case of acupuncture, in which nonspecific effects may be part of the treatment (47). While it is very important to have a consistent control group with expectations with an active intervention, designing an ideal control group for specific interventions, such as psychological and behavioral interventions, may be difficult or impossible. Therefore, knowing the effects of placebo and their biological infrastructure, and considering them in clinical trials, helps to better interpret clinical trials. Various methodological factors may confound placebo effect studies when analyzing and interpreting the results of clinical trials. This means that placebo effects do not include methodological factors that reflect improvement, because these factors are not related to the active change of the measured variable. These factors, including the Hawthorne effect, regression to the mean, therapist, and observer bias, can distort the results of placebo studies. Ignoring these factors leads to misinterpretation of the results of studies related to the placebo effect. In designing randomized clinical trials, therefore, having a control group without intervention and perhaps measuring expectancy are vital elements that can help isolate placebo effects from these confounding factors.

In conclusion, the placebo and nocebo effects are complex phenomena that encompass the psychological, biological, neurological, and individual dimensions of human physiology and behavior. The concepts and mechanisms of placebo and nocebo effects can be described by different models and frameworks. Understanding the effects of the placebo can help physicians, therapists, and healthcare providers to improve clinical situations and environments for patients by providing positive expectations through conditioning. On the other hand, limiting the placebo effect as much as possible is recommended in designing clinical trials in order to isolate the net effect of a given treatment.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Malmir K, Ashrafjanjooie M. Importance and Role of Placebo Effects in Clinical Trials and Treatment: A Narrative Review. *Razi J Med Sci.* 2023;30(6): 29-43.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

به هر نوع روش درمانی، ماده، نماد، مراسم یا کلام که اثر غیرمستقیم یا غیراختصاصی داشته باشد، دارونما (پلاسیبو)، فریب یا ساختگی (Sham) گفته می‌شود. پلاسیبو را می‌توان به عنوان یک ماده بی‌اثر مانند تزریق سالین یا قرص شیرین، یا شبیه‌سازی یک درمان که ممکن است تاثیر مستقیمی هم بر یک متغیر خاص نداشته باشد اما باعث بهبود وضعیت بیماری می‌شود، توصیف نمود. معمولاً در متون فارسی پلاسیبو با واژه دارونما ترجمه شده است. از آنجایی که پلاسیبو علاوه بر تعبیر دارو موارد متعدد دیگری را هم در بر می‌گیرد، در متن حاضر از واژه پلاسیبو استفاده می‌شود تا همه مضمون‌های مربوطه را نیز شامل شود. اصطلاح "اثر پلاسیبو" به هر گونه تاثیر درمانی در اثر استفاده از عامل پلاسیبو گفته می‌شود، در حالی که آن عامل پلاسیبو اثر بیولوژیک به خصوصی ندارد. سایر اصطلاحات مورد استفاده برای توصیف اثرات پلاسیبو عبارتند از اثرات انتظار (Expectancy effects)، اثرات زمینه‌ای (Context effects) و پاسخ نیت (Meaning effects). بیماران مختلف ممکن است علیرغم اینکه درمان مشابهی را دریافت کرده‌اند اما پاسخ‌های متفاوتی نشان دهند (۱). برخی درمانگران از پلاسیبو برای کاهش درد، استرس و اضطراب استفاده می‌کنند. برخی نیز از آن برای تمایز علایم حقیقی بیماری از علایم پنداری (Imaginary) استفاده می‌کنند (۲). به هر حال هر درمانی را که در نظر بگیریم تحت تاثیر پلاسیبو هم خواهد بود. زیرا اثرات پلاسیبو به جنبه‌های روانی-اجتماعی فرد و انتظار فرد از درمان نسبت داده می‌شود. احساس، تفکر، اعتقاد، وحشت و تنفر بیمار بر نتیجه درمان موثر است. اثرات پلاسیبو زمانی که عامل پلاسیبو بعد از ارائه یک درمان فعال مثل مسکن داده می‌شود نیز دیده می‌شود (۳). در پزشکی مدرن، اثرات پلاسیبو و نتایج مطلوب ناشی از انتظار بیمار از نتیجه درمان را باید به عنوان یک اهرم قدرتمند در درمان در نظر گرفت. به علاوه این‌که همکاری درمانگر و بیمار زمینه‌ای برای ایجاد اثرات پلاسیبو ایجاد می‌کند (۴). بیمارانی که مشکل شناختی دارند نیز به واسطه فرآیندهای شناختی ضمنی که فرای تمایلات و اقیاء یا ارتباطات کلامی هستند (مانند شرطی‌سازی) به عوامل پلاسیبو پاسخ می‌دهند. بنابراین

کار دشواری نیست که از طریق عملکردهای مغز و به صورت آگاهانه اثرات پلاسیبو را ایجاد نمود. اثرات پلاسیبو حتی هنگامی که بیمار می‌داند که پلاسیبو دریافت می‌کند نیز ایجاد می‌شود. استفاده از این نوع پلاسیبو بر اساس اصول حرفه‌ای که از رضایتنامه آگاهانه استفاده می‌شود، می‌تواند همراه با درمان استاندارد استفاده شود. یعنی بیمار می‌پذیرد که همراه با درمان گاهی از پلاسیبو نیز استفاده کنند (۵). به هر حال انتظار بیمار و رابطه بیمار-درمانگر و سابقه درمان‌های قبلی می‌تواند اثرات نامطلوب نیز ایجاد کرده و به درمان خدشه وارد کند. تاثیرات نامطلوب که در مقابل اثرات پلاسیبو قرار دارند اثرات نوسیبو (Nocebo) نامیده می‌شوند (۶). اما علی‌رغم کاربردهای بالینی و اثرات تعدیلی که می‌تواند داشته باشد نسبت به اثرات پلاسیبو چندان مورد توجه قرار نگرفته است. اثر نوسیبو بعنوان خواهر شرور پلاسیبو در نظر گرفته می‌شود. اثرات نوسیبو در حوزه درد مانند درد احشایی و دردهای حاد آزمایشگاهی، تهوع و علایم دیگر مورد پژوهش قرار گرفته‌اند (۷). نتایج مطالعات اخیر توانسته است از محدوده صرف تحقیقات آزمایشگاهی به حوزه بالینی تعمیم یابد به گونه‌ای که محیط درمان را می‌توان تغییر داد و تعدیل نمود تا از اثرات نوسیبو جلوگیری شود و یا کاهش یابد (۸).

از گذشته‌های دور هنر درمان درک این واقعیت بوده که اثرات دارویی تنها یک بخش از درمان است و بخش دیگر جنبه‌های روان شناختی درمان است. پلاسیبو از واژه لاتین Psalm از عبارتی با مزمور "تا زمانی که زنده‌ام، تحت فرمان خداوند خواهیم بود" (I will walk before the Lord in the land of the living) برگرفته شده است. این مزمور به طور سنتی در بخشی از مراسم عزاداری مسیحیان خوانده می‌شد. در اواخر قرون وسطی مرسوم بود که گروهی از زنان آماتور این مزامیر را در مراسم عزاداری اجرا می‌کردند. عقیده بر این است که مفهوم «پلاسیبو» از این جایگاه گرفته شده است (۹). در دوران قبل از استفاده از دارو، زمانی که هیچ درمان موثر واقعی شناخته شده نبود، استفاده از قند، قرص یا سایر مواد بی‌اثر دارویی برای تسکین بیمار کاملاً مرسوم بود. بعد از این دوران، پلاسیبو به عنوان جایگزین نسبی برای درمان فعال استفاده شد. سپس دیدگاه‌ها در مورد پلاسیبو به این سمت رفت که پلاسیبو یک درمان

عملکردی هیپو تالاموس-هیپوفیز-آدرنال یا فعالیت سیستم ایمنی باشد. (۱۴).

### مکانیسم های روانشناختی

مکانیسم های متفاوتی برای هر دو اثر پلاسیبو و نوسیبو ذکر شده است. این دو لزوماً مخالف یکدیگر نبوده بلکه مکمل یکدیگرند. ویژگی های محیط درمان (مانند رنگ، طعم، شکل قرص، و نیز جنبه های درمانی محیط، مانند روپوش سفید یا بیمارستان) می تواند به عنوان محرک شرطی عمل کرده و یک اثر درمانی را در غیاب عامل اصلی درمان برانگیزد، زیرا در گذشته با آن همراه شده است. پاسخ شرطی می تواند به صورت اثر نوسیبو نیز ایجاد شود. مثلاً با دیدن منظره محیطی که در گذشته شیمی درمانی در آنجا انجام گرفته می تواند دوباره حالت تهوع ایجاد شود. علاوه بر شرطی شدن، انتظار نیز به عنوان یک مساله شناختی (Cognition) تاثیرگذار است. بیمار آگاهانه نتیجه درمان را به صورت مثبت یا منفی پیش بینی می کند. یعنی بر اساس عواملی مانند کلام، علائم محیطی، برانگیختگی عاطفی، تجربه قبلی و تعامل با ارائه دهندگان خدمات درمانی، پاسخ های درجه بندی شده ای از طریق مکانیسم انتظار ایجاد می شود. نوع خاصی از انتظار که به عنوان عامل ایجاد اثرات پلاسیبو پیشنهاد شده است، انتظار پاداش است. مغز مجهز به یک سیستم پاداش است که از طریق فعال شدن مسیرهای مزولیمبیک و مزوکورتیکال و آزادسازی دو پامین وظیفه طبیعی خود را برای ایجاد احساس شغف در پاسخ به نیازهایی مانند خوردن، نوشیدن، یا رابطه جنسی، به منظور تشویق به تکرار آن ها انجام می دهد. پلاسیبوها در رابطه با نتایج سودمندی که ارائه می کنند دارای ویژگی های پاداش هستند. به عبارت دیگر، نتایج بالینی مورد انتظار، نوعی پاداش است که پاسخ پلاسیبو را برانگیخته می کند (۱۵).

### مکانیسم های بیولوژیکی درد

بر اساس شواهد افرادی که به پلاسیبو پاسخ نشان می دهند دو برابر بیشتر از افراد دیگر دارای سطوح بتا-اندورفین در مایع مغزی نخاعی بودند؛ مواد اپیوئیدی

ساختگی برای داشتن حداقل تاثیرات درمانی است. در نهایت پلاسیبو به عنوان یک درمان غیرموثر یا ساختگی لقب گرفت (۱۰).

اصطلاح پلاسیبو از ریشه لاتین "Placere" به "خشنود کردن" ترجمه می شود و در طول تاریخ مفاهیم متعددی داشته است (۱۱). در زمان های گذشته، درمانگران دانش کمتر اما بینش و بصیرت بیشتری داشتند. آن ها درمان را به عنوان یک هنر (Art) جهت بهبود بیماری استفاده می کردند. اما به تدریج "هنر بهبودی" تبدیل به "علم درمان" (Science) شد (۱۲). هنر واژه ای است که معانی گسترده ای از قبیل احساس و عاطفه داشته و هر گونه رابطه درمانی است که قابل توضیح توسط علم نیست. به همین دلیل هم هست که برخی درمانگران و پژوهشگران پلاسیبو را نوین در نظر می گیرند. بعضی پژوهشگران و درمانگران بر این باورند که تشریفات که در طی جلسه درمانی بین درمانگر و بیمار شکل می گیرد اثرات درمانی دارد. سابقه تحقیقات پلاسیبو به دهه شصت برمی گردد. در سال ۱۹۵۵ بود که بیچر نویسنده مشهور با مقاله معروفی با نام "پلاسیبوی قدرتمند" سعی کرد که اثرات پلاسیبو در انواع بیماری ها را کمی سازی کند. او گزارش کرد که علائم ۳۵ درصد از ۱۰۸۲ بیمار در ۱۵ مطالعه به طور رضایت بخشی با پلاسیبوها کاهش یافته است (۱۳).

### مکانیسم های تاثیرگذاری پلاسیبو

پلاسیبو برای تاثیرگذاری نیاز به واسطه های مختلفی دارد. سیستم عصبی مرکزی از طریق حافظه و یادگیری و صدور فرمان های مرتبط با سیستم های حسی، حرکتی، خود کار و ایمنی، محل اصلی و واسطه فیزیولوژیک اثرات پلاسیبو است. افراد دارای ویژگی های فردی خاصی هستند که آن ها را مستعد می کند تا پاسخ کمتر یا بیشتری به محرک های خاص دهند. بین یک موقعیت بالینی و ساختار بیولوژیک خاص هر فرد ارتباط وجود دارد و وقتی فرد این ارتباط را می آموزد پاسخ دهی خاصی خواهد داشت. این پاسخ می تواند یک فرآیند فیزیولوژیک مانند تنظیم فرآیند های اندوژن، آزادسازی انتقال دهنده های عصبی، تغییر در محور

کرده‌اند که در تنظیم تجربیات در ناک و علایم دیگر نقش دارند. با توجه به مدل های یادگیری در زمینه عملکرد سیستم ایمنی، اگر یک ماده جدید به عنوان تحریک شرطی برای تحریک حس چشایی همراه با سیکلوسپورین که مهارکننده سیستم ایمنی است بعنوان تحریک غیر شرطی داده شود، بعد از چندین بار همراهی این دو محرک، دادن سیکلوسپورین به تنهایی سبب ایجاد پاسخ شرطی درست مانند پاسخ های هورمونی و سایر پاسخ ها در بدن می شود (۱۸).

### اثرات هایپرآلرژی نوسیبو

در مقایسه با تحقیقات در مورد اثر پلاسبو، بررسی اثر نوسیبو با مساله جدی تر از لحاظ اخلاق پزشکی مواجه است. با این حال، مطالعاتی برای روشن شدن این موضوع انجام شده که به طور عمده بر مدل هایپرآلرژی نوسیبو تمرکز دارد. در پروتکل های مورد استفاده، یک درمان به ظاهر بی اثر همراه با توضیحات کلامی درآور، منجر به تشدید درد می شود. بنابراین اضطراب ناشی از پیش بینی درد قریب الوقوع، باعث فعال شدن کولسیستوکینین شده، انتقال درد را تسهیل کرده و هایپرآلرژی ایجاد می کند. اما پروگلوامید بعنوان آنتاگونیست غیراختصاصی کولسیستوکینین-۱ و کولسیستوکینین-۲ می تواند مانع این هایپرآلرژی شود. این ممانعت مربوط به هایپرآلرژی ناشی از اضطراب است تا اضطراب ناشی از خود نوسیبو، زیرا به طور انتخابی بر هایپرآلرژی نوسیبو اعمال می شود نه بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال که ناشی از استرس همزمان فعالیت بیش از حدی پیدا کرده است. همان طور که قبلاً اشاره شد، پروگلوامید پتانسیل ایجاد اثرات پلاسبو را هم دارد. بنابراین این سوال مطرح می شود که چگونه این دو سیستم اندوژن یعنی کولسیستوکینین و مواد اپیوئیدی در تعامل با یکدیگر میتوانند نتایج منفی یا مثبت ایجاد کنند. می توان تصور کرد که پدیده پلاسبو-نوسیبو به صورت یک طیف است و این دو سیستم به عنوان واسطه هایی عمل می کنند که اثرات متضاد دارند (۱۹).

آزاد شده توسط پلاسبو اثرات جانبی مشابه با مواد اپیوئیدی خارجی نشان دادند. هنگامی که یک بیمار انتظار دارد دردش در اثر یک عامل پلاسبو کاهش یابد و آن را تجربه می کند مدارهای شناختی و احساسی در وی فعال شده که سبب کاهش درد می شود. انتظار افراد از تسکین درد در اثر استفاده از پلاسبو باعث ایجاد اثرات قلبی مرتبط با نالوکسان می شود.

پروگلوامید به عنوان آنتاگونیست کولسیستوکینین نیز می تواند اثرات پلاسبو ایجاد کند. اثرات سیستمی کولسیستوکینین با اثرات مواد اپیوئیدی مقابله می کند. بنابراین این گونه به نظر می رسد که اثر پلاسبو تحت تاثیر متقابل تسهیل اپیوئیدها و مهار کولسیستوکینین قرار دارد (۱۶). با این حال گاهی اثر پلاسبو پس از انسداد مکانیسم های مواد اپیوئیدی توسط نالوکسان همچنان ادامه خواهد داشت. این موضوع نشان می دهد که سیستم های غیراپیوئیدی نیز دخیل هستند. به عنوان مثال، با روش ایجادکننده انتظار یا شرطی سازی مورفین، نالوکسان توانست به طور کامل اثرات کاهش درد ناشی از پلاسبو در افرادی که در اندام فوقانی آن ها به صورت آزمایشگاهی درد ایجاد شده بود را معکوس کند. برعکس، با استفاده از کتورولاک (نوعی مسکن غیرمخدر) با همان روش، نالوکسان بی اثر بود، اما ریمونابانت بعنوان آنتاگونیست گیرنده کانابینوئیدی CB1 اثر تسکینی پلاسبو را به طور کامل مهار کرد (۱۷). این نتایج نشان می دهد که بسته به نوع داروی اپیوئیدی یا غیرمخدر استفاده شده در فاز قبل از شرطی سازی هر دو مکانیسم های اپیوئیدی و کانابینوئیدی در ایجاد پاسخ تسکینی پلاسبو نقش دارند.

مطالعات فارماکولوژیک نشان داده که پلاسبو همانند درمان فعال سبب افزایش آزادسازی مواد اپیوئیدی و غیراپیوئیدی می شود. انتظار بیمار از موثر بودن درمان سبب فعال شدن سیستم های کنترل درد و سیستم های کنترلی غیر وابسته به درد می شود و از این طریق سبب آزادسازی مواد اندوژن می شود که در ایجاد اثرات پلاسبو اهمیت به سزایی دارد. مطالعات نوروبیولوژیک راه های ترشح دوپامین، وازوپرسین و اندوکابینوئید را شناسایی



## مدل های روانشناختی پدیده پلاسبو نظریه پاسخ شرطی

شرطی (مانند رنگ و شکل قرص ها) خواص و ویژگی های محرک های غیرشرطی (مثلا مورفین و اکسی کدون) را به دست می آورند (۳).

از آنجایی که شرطی سازی می تواند تحت تاثیر تجربیات شخصی و سابقه درمان های قبلی، یادگیری و عوامل محیطی قرار گیرد، برخی از این فرآیندها ممکن است به طور آگاهانه انجام نشوند. همچنین، برخی از فرآیندهای یادگیری ممکن است مستقل از شرطی شدن با استفاده از مشاهده دیگران، یادگیری اجتماعی یا ارتباطات کلامی رخ دهند (۲۱).

### نظریه انتظار

انتظار (Expectation) و امید (Expectancy) با هم مرتبط هستند اما مترادف یکدیگر نیستند. انتظار به باورها و مفاهیم قابل اندازه گیری اشاره دارد که به طور آگاهانه توسط افراد، از جمله بیمار و پزشک بیان می شوند. در حالی که امید به عنوان زیرمجموعه ای از پیش بینی های روانی-فیزیولوژیک تعریف شده است که می تواند بدون آگاهی کامل فرد وجود داشته باشد (۲۲). هر دو مکانیسم یادگیری ضمنی و صریح قادر به ایجاد اثرات پلاسبو هستند. انتظار ضمنی را می توان از طریق استفاده از شرطی سازی کلاسیک و یادگیری به وسیله ارتباطات (Associative learning) ایجاد و یا اصلاح کرد، در حالی که انتظار صریح را می توان از طریق القاء و دستورات کلامی شکل داد (۲۱). نتایج مطالعات نشان می دهد که ارتباطات کلامی بر انتظار صریح و در نتیجه اثرات پلاسبو و نوسیبو تاثیر می گذارد (۲۳). همچنین انتظار، متاثر از ارزیابی احساسی فرد از موقعیت (مانند ترس، اضطراب یا انتظار پاداش) می باشد. با این حال، تجربیات قبلی یا عوامل عاطفی بیمار می تواند اثر پلاسبو مثبت یا منفی ایجاد کند (۲۴).

### مدل ذهنیت

مدل ذهنیت، طرز فکر، یا نگرش (The Mindset Model) یک مدل جدیدتر است (۴). ذهنیت ها چارچوب هایی هستند که افراد را به سمت شکل دهی ارتباطات یا باورهای مربوط به موقعیت ها یا تجربیات

وقوع پدیده پلاسبو ناشی از پاسخ های شرطی به کرات مورد بررسی قرار گرفته است. این دیدگاه برگرفته از مطالعه ایوان پاولوف در سال ۱۹۲۷ می باشد (۲۰). می توان بدن را برای برانگیختن اثر پلاسبو با استفاده از مواد فعال (محرک غیر شرطی) همراه با پلاسبو (محرک شرطی) آموزش داد. هنگامی که بدن پلاسبو را با پاسخ مرتبط کرد، آنگاه می توان ماده فعال را کاهش داد یا حذف کرد و فقط پلاسبو را نگه داشت. از طریق مرتبط نمودن عامل فعال با روش ارائه پلاسبو به بیمار (ارائه دهنده درمان، محیط، روش تجویز)، می توان آیین ارائه درمان را به محرک شرطی تبدیل نمود طوری که باعث کاهش درد و سایر علائم شود. شرطی سازی عامل نیز بجای جفت کردن یک محرک با محرک دیگر، رفتار را از طریق ارتباط محرک ها و پیامدها (تقویت مثبت یا منفی) اصلاح می کند. ارتباطات آموخته شده (یعنی یاد گرفتن ارتباط یک عامل با یک اثر) که اثر پلاسبو ایجاد می کند را می توان از طریق شرطی سازی به دست آورد. در حالی که تاثیر نسبی شرطی شدن نامشخص است، شرطی سازی به عنوان یک مکانیسم غیر آگاهانه به ویژه برای اثرات پلاسبو در سیستم ایمنی یا غدد درون ریز اهمیت دارد (۲۱).

شرطی سازی در بسیاری از اختلالات، از جمله بیماری پارکینسون، ترشح هورمون و پاسخ های ایمنی مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، بیشتر تحقیقات بر پدیده ضد درد پلاسبو متمرکز شده است. کلوکا و همکاران در سال ۲۰۱۶ پتانسیل شرطی سازی دارو را با افزایش تدریجی دوز پلاسبو (Dose-extending placebos) بررسی کردند. افزایش تدریجی دوز پلاسبو روشی برای تقویت دارو (عامل فعال) است. آن ها به این نتیجه رسیدند که این نوع پلاسبو بعنوان یک الگوی درمانی می تواند درد و سایر علائم را کاهش دهد و در عین حال عوارض جانبی و هزینه ها در مقایسه با تجویز مداوم داروهای فعال کاهش می یابد. استفاده از پلاسبو با افزایش تدریجی دوز مبتنی بر اصول یادگیری و برنامه های تقویتی است، به طوری که محرک های

حیث، مغز فقط سیگنال های تحریر یک درد ناک را رمزگشایی نمی کند، بلکه مغز فعالانه و بر اساس تعامل بین تجربیات قبلی و انتظار، استنتاج هایی نیز انجام می دهد. بوچل و همکارانش معتقدند تفاوت در میزان و دقت انتظار که بر قدرت اثرات پلاسبو در زمینه درد تاثیر می گذارد توسط مدل محاسباتی بیزی (Bayesian) مبتنی بر یک چارچوب کدگذاری پیش بینی کننده قابل توضیح است (۲۷).

ویچ در سال ۲۰۱۶ نشان داد که درک درد از طریق یک فرآیند استنباطی (Inferential process) مفهوم سازی می شود. یعنی بر اساس اطلاعات و تجارب قبلی، الگوهایی در مورد وقایع دردناک شکل می گیرند و از این طریق اطلاعاتی در مورد چگونگی تفسیر ورودی های حسی فراهم می شود. بر اساس کدگذاری پیش بینی کننده، افراد اطلاعات حسی را بر اساس انتظاراتشان تفسیر می کنند نه بر اساس رقابتی بودن ورودی های حسی (۲۸). بنابراین، انتظارات از طریق عملکرد نواحی مغزی که ورودی های حسی-پیکری را پردازش می کنند و نواحی که با تفسیر چنین اطلاعات حسی مرتبط هستند، می توانند درک درد را تغییر دهند. با این حال، تاثیر انتظار بر درک درد محدود به این است که چقدر احتمال دارد که آن انتظار میسر و عملی باشد. اگر انتظار اغراق آمیز باشد، در آن صورت انتظار تغییر می کند. یعنی درد به صورت فرآیندی فعال و پویا درک می شود که با تجربیات یادگیری فعال و تعدیل می شود.

علی رغم تلاش های فراوان برای توضیح اثر پلاسبو با مدل ها و چارچوب های مختلف، به نظر می رسد هیچ کدام از آن ها به تنهایی تنوع اثرات پلاسبو را که در کارآزمایی های بالینی و عمل مشاهده می شوند، نمی توانند توضیح دهند. کلوکا و میلر یک مدل یکپارچه مبتنی بر مکانیسم های یادگیری اجتماعی، تجربی و کلامی ارائه کردند که انتظارات آگاهانه و ناآگاهانه ای ایجاد کننده اثرات پلاسبو را فعال می کنند. اگر چه یادگیری کلامی (مثلا گفتن اینکه یک مسکن خاص درد را کاهش می دهد)، تجربی (مثلا قرار گرفتن در معرض یک در مان کاهنده درد) و اجتماعی (مثلا

هدایت می کنند. ذهنیت ها می توانند توسط عوامل متعددی از جمله هنجارهای اجتماعی، فرهنگ، آموزه های دینی و رسانه های اجتماعی شکل بگیرند. ذهنیت ها با ایجاد یک میانبر کمک می کنند که ورودی های پیچیده ساده تر شوند و توسط فرآیندهای عصبی-روانی یکپارچه شوند و به شکل گیری و جهت دهی تصمیم گیری و رفتارهای مرتبط کمک کنند. بنابراین، ذهنیت ها می توانند به شدت بر اثربخشی درمان ها یا مداخلات و همچنین رفتارهای بیمار تاثیر بگذارند. ذهنیت ها در زمینه انتظار و امید می توانند تغییرات بیولوژیکی در رابطه با عوامل ایمنی، غدد درون ریز و قلبی-عروقی ایجاد کنند. به طور خاص دو نوع ذهنیت بیشترین تاثیر را در تعامل بیمار و پزشک دارا هستند: ذهنیت در مورد ظرفیت تغییر و ذهنیت در مورد اثربخشی درمان (۲۵). علاوه بر این، تحقیقات در مورد تاثیر ذهنیت ها بر پاسخ استرس نشان داده است که استفاده از ظرفیت فیزیولوژیک پاسخ های استرس در جهت بهبود عملکرد و توانایی شناختی بجای ادراکات منفی استرس، منجر به سازگارتر شدن وضعیت کورتیزول می شود. یعنی کورتیزول کمتر برای کسانی که واکنش کورتیزول بالا دارند و کورتیزول بالاتر برای کسانی که واکنش کورتیزول کمتری در شرایط استرس دارند (۲۶).

### مدل های محاسباتی

برخی بررسی ها نشان می دهد که انتظار و اثرات پلاسبو که بر درک بیمار از درد تاثیر می گذارند با قوانین و مدل های محاسباتی (Computational Models) نیز مطابقت دارند. بدیهی است که پردازش درد به دو سیستم نوروفیزیولوژیکی متفاوت تقسیم می شود. یکی سیستم حسی-تشخیصی که تحریکات درد نوسیسپتو (Nociceptive pain) را پردازش می کند و دیگری سیستم شناختی-عاطفی است که ویژگی های روانی و عاطفی درد را پردازش می کند. در مطالعات تصویربرداری عصبی که درک درد بررسی شده است مشخص شده است که این دو سیستم با هم کار می کنند و با پیام های شناختی سطوح عالی یکپارچه می شوند. از این



اجتناب گردد. از کاربرد کلمات و مفاهیم با بار منفی اجتناب و معادل مثبت آن‌ها ارائه شود (به عنوان مثال، برای کاهش اضطراب از عبارت "این دارو را بگیر دردت را کم می‌کند." استفاده نشود و به جای آن گفته شود: "بفرمایید این‌ها کمک می‌کند حالت بهتر شود." (۳۱).

جنبه مهم دیگر استفاده از تجربیات سایر بیماران است. با مشاهده دیگران می‌توان اطلاعات مفیدی به دست آورد. به این موضوع، "یادگیری از طریق مشاهده اجتماعی" گفته می‌شود. درست مانند اشکال دیگر یادگیری (تجربه قبلی، شرطی‌سازی)، یادگیری از طریق مشاهده اجتماعی نیز می‌تواند پاسخ‌های پلاسیبو یا نویسیبو را ایجاد کند (۳۲).

### پارکینسون

نرخ پاسخ پلاسیبو در بیماری پارکینسون بالا است. مطالعات متعددی برای بررسی زیربنای عصبی-زیستی پاسخ‌های پلاسیبو در بیماری پارکینسون انجام شده است. در یکی از این پژوهش‌ها مشخص شد که اثرات انتظار مربوط به جراحی در بیماری پارکینسون اثراتی قابل مقایسه با خود جراحی ایجاد کرد. صرف نظر از واقعی یا ساختگی بودن جراحی، بیمارانی که معتقد بودند جراحی واقعی را انجام داده‌اند، نتایج بهتری نسبت به آن‌هایی که معتقد بودند جراحی ساختگی بوده است نشان دادند (۳۳). در تعدادی از بیماران مبتلا به پارکینسون که تحریک‌کننده‌های موضعی در بخش زیرین تالاموس داشتند، زمانی که به آزمودنی‌ها گفته شد که تحریک‌کننده کار می‌کند، عملکرد حرکتی بهتری داشتند در مقایسه با آن‌ها که گفته شد تحریک‌کننده خاموش است. همچنین فرکانس تحریک در بخش زیرین تالاموس ناشی از پلاسیبو افزایش نشان داد (۳۴).

کواترون و همکارانش در سال ۲۰۱۸ در یک مطالعه مروری به این نتیجه رسیدند که بهبود حرکتی ناشی از آزادسازی دوپامین و فعال شدن کل مسیر جسم سیاه - جسم مخطط می‌باشد. بعلاوه اینکه میزان اثرات پلاسیبو بستگی به انتظار بهبودی دارد، که آن هم به نوبه خود

مشاهده دیگران که دردشان تسکین می‌یابد) از نظر ماهیت متفاوت هستند، این فرآیندها اطلاعاتی را منتقل می‌کنند که به صورت پویا با نشانه‌ها، باورهای قبلی و سوابق درمانی ادغام می‌شوند تا اثرات پلاسیبو ایجاد کنند. این دیدگاه به جای تکیه بر مکانیسم‌های مجزا که به ندرت در محیط‌های بالینی قابل تفکیک هستند، مدل یکپارچه‌ای از اثرات پلاسیبو ارائه می‌کند (۲۹).

### کاربرد پلاسیبو در حوزه بالینی

نتایج تحقیقات در مورد پلاسیبو نشان می‌دهد که پلاسیبو، بیماران را آرام ساخته، از تجویز داروهای غیر ضروری جلوگیری می‌کند و به عنوان یک درمان مکمل استفاده می‌شود. هدف از استفاده از پلاسیبو لزوماً فریفتن نیست. بنابراین پلاسیبو نشان‌دهنده یک درمان موثر است که عدم استفاده از آن می‌تواند غیراخلاقی باشد (۱). ظرفیت کافی برای استفاده از پلاسیبو به روش‌های کمتر مستقیم نیز وجود دارد. به عنوان مثال محیط درمانی بستر پیچیده‌ای است که در آن دارو تنها عامل فعال در تاثیرگذاری بر بدن بیمار نیست. در واقع هر گونه درمان روتین در حوزه خدمات درمانی دارای دو جزء است: یکی فارماکودینامیک و دیگری روانی-اجتماعی. "انتظار" نقش اساسی در تعیین جزء دوم (پلاسیبو یا نویسیبو) دارد. طوری که با تغییر و تعدیل هر جنبه از زمینه درمانی برانگیخته می‌شود و در بهترین حالت از این مکانیسم می‌توان به صورت ثمربخش استفاده نمود طوری که از لحاظ اخلاقی هم مشکلی نداشته باشد. حذف کامل تاثیر "انتظار" ممکن نیست مگر با تجویز مخفیانه دارو توسط یک ماشین و بدون اطلاع بیمار. در این صورت دوز مورد نیاز برای دستیابی سطح معینی از کاهش درد همیشه بالاتر خواهد بود (۳۰).

اولین و مهم‌ترین جنبه روانی-اجتماعی تعامل درمانگر و بیمار است. در واقع، اثر پلاسیبو به عنوان نوعی از درمان به دلیل وجود ارتباطات بین فردی در نظر گرفته می‌شود (۱). علاوه بر این، راهنمایی‌های غیرکلامی که خواسته یا ناخواسته توسط درمانگر منتقل می‌شوند اهمیت دارند. باید سعی شود از ایجاد نویسیبو

مستقیم اثر پلاسبو را با کنترل سیر طبیعی بیماری ارزیابی نکرده است. اکثر کارآزمایی‌های ضد تشنج، کارآزمایی‌های الحاقی یا مقایسه‌ای هستند، بنابراین داده‌های زیادی در مورد اثر پلاسبو موجود نیست. بیماران مبتلا به تشنج‌های غیر صرعی با منشاء روان‌زا ممکن است با تزریق سالیین یا القاء ساده بهبودی گزارش کنند، اما نرخ مثبت کاذب بالا مانع استفاده از این روش‌ها در بالین می‌شود (۳۸).

### اثرات پلاسبو در کودکان

با اینکه میزان پاسخ‌دهی در کودکان و نوجوانان بیشتر از بزرگسالان است، مکانیسم‌های زیربنایی انتظار و شرطی‌سازی در همه سنین یکسان است. اثرات آنالژزی پلاسبو مخصوصاً در کودکان کمتر از ۱۴ ساله بالا بوده است. هر دو عامل انتظار و یادگیری در این تاثیرگذاری نقش دارند. بنابراین، استفاده از اثرات پلاسبو در شرایط بالینی پیشنهاد می‌گردد (۳۹).

### سالمندی و دمانس

بهبود در شناخت در طول ۱ تا ۲ ماه اول کارآزمایی‌های بالینی دوسویه کور کنترل‌شده همراه با پلاسبو در بیماری آلزایمر دیده شده است (۴۰). اما این اثرات بزرگ نبودند و بهبودی کوتاه مدت در گروه‌های پلاسبو احتمالاً با اثر یادگیری مرتبط هستند. علاوه بر این، بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر در کارآزمایی‌های بالینی که پلاسبو دریافت کرده بودند، بهتر از داده‌های مربوط به سیر طبیعی بیماری پاسخ دادند. اگرچه این نتایج به اثر پلاسبو نیز مرتبط است، اما دلایل دیگری مانند اثرات هائورن می‌تواند توجیه کننده نتایج آن باشد.

### افسردگی

مکانیسم‌های عصبی درمان‌های پلاسبو در اختلالات روان پزشکی مانند افسردگی و اعتیاد به مواد مخدر نیز مطالعه شده است. برخلاف کارآزمایی‌های تک‌دوز، مانند مسکن‌های خوراکی یا داخل وریدی، داروهای ضدافسردگی اثرات فوری ندارند و برای مشاهده اثرات

مربوط به آزادسازی دوپامین است. همچنین عملکرد مسیرهای عصبی زیربنایی پاسخ پلاسبو توسط استراتژی‌های یادگیری و مواجهات قبلی قابل تعدیل است. از مجموع مطالعات بررسی شده آن‌ها به این نتیجه رسیدند که اگر چه شبکه عصبی زیربنایی اثر پلاسبو در پارکینسون تا حد زیادی تایید و پذیرفته شده است، آنچه نیاز به بررسی بیشتر دارد این است که چگونه، چه زمانی و کجا انتظار پاداش (با واسطه‌ی جسم مخطط قدامی) با سیستم حرکتی اولیه (با واسطه‌ی جسم مخطط پشتی) برای بهبود علائم بالینی مربوط به حرکت، تعامل می‌کنند (۳۵).

### اسکلروز چندگانه

در مطالعه کارآزمایی بالینی اویمز و همکارانش در سال ۱۹۹۹ مشخص شد که گروه پلاسبو بعنوان گروه کنترل در یک آزمایش با اینترفرون  $1\alpha\beta$  حدود ۲۰ درصد کاهش در تعداد ضایعات در مقایسه با دوره اولیه داشتند (۳۶). با این حال، با توجه به سیر غیرقابل پیش‌بینی بیماری، تمایز واضح اثر پلاسبو از سیر طبیعی بیماری در کارآزمایی‌های مربوط به اسکلروز متعدد دشوار است. در یک کارآزمایی دوسویه کور تصادفی‌سازی‌شده، مونتالبان و همکارانش در سال ۲۰۱۹ گزارش کردند که بیماران مبتلا به اسکلروز متعدد عودکننده (Relapsing) که ۷۵ میلی‌گرم ایبروتینیب یک بار در روز دریافت کرده بودند، در طی هفته‌های ۱۲ تا ۲۴ به میزان قابل توجهی نسبت به بیماران که پلاسبو دریافت کرده بودند، افزایش کمتری در ضایعات داشتند. اما هیچ تفاوت معنی‌داری با پلاسبو برای دوز ۲۵ میلی‌گرم یک بار در روز یا ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز ایبروتینیب، و نیز در میزان عود سالانه یا پیشرفت ناتوانی در این دو دوز وجود نداشت (۳۷).

### صرع

بعضی از مطالعات بهبودی قابل توجهی در دفعات تشنج در گروه‌های پلاسبو در آزمایش‌های ضد تشنج گزارش کرده‌اند. با این حال، سیر بیماری صرع نسبتاً غیرقابل پیش‌بینی است و هیچ کارآزمایی بالینی به طور

بالینی به طور متوسط حداقل ۲ تا ۳ هفته نیاز است. بنابراین، بررسی اثرات پلاسیبو در افسردگی هم از نظر اخلاقی و هم از نظر متدولوژی دشوار است. اگر از طریق تکنیک‌های تصویربرداری عصبی بررسی شود که چه اتفاقی در مغز بیمار رخ می‌دهد، باید بیمار را برای مدت طولانی دنبال کرد و یا ارزیابی قبل و بعد از درمان را با گروه‌های کنترل کافی طراحی نمود (۱۹).

### کاربرد پلاسیبو در کارآزمایی‌های بالینی

در کارآزمایی‌های بالینی، هدف دقیقا برعکس شرایط بالینی است. یعنی تا حد امکان محدود کردن و کاهش تاثیر پلاسیبو به منظور جداسازی اثر خالص یک درمان خاص. تحقیق در مورد مکانیسم‌های پلاسیبو حداقل دو مفهوم مهم برای کارآزمایی‌های بالینی دارد: یکی طراحی پروتکل‌هایی به منظور دور زدن نیاز به گروه پلاسیبو است. مثلا داشتن پروتکل آشکار یا پنهان، طوریکه جزء پلاسیبو به صورت ارائه آشکار یا پنهان دارو کاملا مشخص است و هیچ بیماری درمان ساختگی دریافت نمی‌کند. دوم، ارزیابی مجدد متدولوژی کارآزمایی بالینی. در حقیقت، انتظار بیمار معمولا قابل کنترل نیست اما پتانسیل تاثیرگذاری بر بهبودی هم گروه کنترل (پلاسیبو) و هم گروه درمان فعال را بطور متمایزی دارد. در نتیجه تلاش برای جداسازی اثر فارماکودینامیک بی‌اعتبار خواهد بود. به عنوان مثال، مطالعه‌ای در زمینه طب سوزنی نشان داد که با توزیع مجدد شرکت‌کنندگان بر اساس آنچه که آن‌ها معتقد بودند گروه اختصاصی آن‌ها است نتایج به شدت تغییر یافت. به عبارت دیگر، با گروه‌بندی استاندارد هیچ تفاوتی دیده نشد. اما بدون توجه به تخصیص واقعی، شرکت‌کنندگانی که منتظر طب سوزنی واقعی بودند درد کمتری را نسبت به کسانی که معتقد بودند درمان ساختگی دریافت کرده‌اند گزارش کردند (۴۱). در مطالعه صادقی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ فعال سازی ارادی عضله چهارسر ران از طریق تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست در زنان سالم ورزشکار در گروه مداخله بررسی شد. تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست، جریان بسیار ضعیفی است که تنها قابل احساس

بوده و بیمار حرکت یا علامت دیگری مشاهده نمی‌کند. در گروه پلاسیبو نیز همین روند دنبال شد بجز اینکه بعد از ۳۰ ثانیه جریان تحریک قطع شد اما در این رابطه به بیماران توضیحی داده نشد. اما هیچ گونه تاثیری در اثر اعمال جریان در گروه مداخله دیده نشد. بین دو گروه مداخله و گروه پلاسیبو هم تفاوتی بین متغیرهای اندازه‌گیری شده دیده نشد (۴۲). با توجه به یافته این مطالعه نمی‌توان نتیجه گرفت که اثر پلاسیبو وجود نداشته است چرا که مداخله استفاده شده خود از پتانسیل کافی برای تاثیرگذاری بر فعالیت عضله چهارسر ران برخوردار نبوده است. اما در مطالعه اشرف گنجویی و همکاران در سال ۲۰۱۷ که با هدف بررسی تاثیر تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست بر علائم بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب انجام گرفت، مداخله برای سه گروه شامل گروه با تحریک الکتریکی واقعی، گروه با تحریک الکتریکی پلاسیبو و گروه بدون تحریک الکتریکی طراحی شد. سیستم الکتریکی و چیدمان الکترودها بر روی پوست در گروه پلاسیبو مطابق با گروه تحریک واقعی بود. دستگاه روشن بود اما جریان الکتریکی صفر بود. یافته‌ها حاکی از بهبود در نمره پرسش نامه برگ و مسافت طی شده در زمان ۶ دقیقه در گروه پلاسیبو و گروه بدون تحریک الکتریکی تغییر نداشتند. از آنجا که تفاوتی بین گروه پلاسیبو و گروه بدون تحریک دیده نشد، می‌توان نتیجه گرفت که در این مطالعه اثرات مشاهده شده ناشی از تحریک الکتریکی، تحت تاثیر اثر پلاسیبو نبوده است (۴۳).

در مطالعات کارآزمایی بالینی عوارض جانبی مشاهده شده در گروه درمان فعال و گروه پلاسیبو اغلب تحت تاثیر عوامل غیراختصاصی هستند. میتوان با استفاده از یک مرور سیستماتیک نرخ عوارض جانبی گزارش شده در گروه‌های پلاسیبو در مطالعات کارآزمایی بالینی را به صورت کمی برآورد نمود. افراد شرکت‌کننده در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور می‌دانند که یا یک دارو واقعی یا یک پلاسیبو دریافت خواهند کرد و از عوارض جانبی که ممکن است تجربه کنند اطلاع دارند. این اطلاعات در فرم رضایت‌نامه آگاهانه و

جراحی‌هایی رخ دهد که در آن‌ها اثرات مفید غیراختصاصی بسیار برجسته است، اما جراحی ساختگی به عنوان کنترل استفاده نمی‌شود. مشابه این قضیه برای سایر روش‌هایی که امکان پنهان‌سازی در آن‌ها وجود ندارد مانند طب سوزنی که در آن‌ها اثرات تصادفی و غیراختصاصی ممکن است جزئی از درمان باشند رخ دهد (۴۷). در حالی که داشتن یک گروه کنترل که از نظر انتظار یا اعتبار با یک مداخله فعال بدون پنهان‌سازی مطابقت داشته باشد بسیار مهم است، طراحی یک گروه کنترل ایده‌آل برای مداخلات خاص مانند مداخلات روان‌شناختی و رفتاری ممکن است دشوار یا غیرممکن باشد. در حقیقت کارآزمایی‌های بالینی زیادی به شکست انجامیده‌اند که دلیل آن هم اثرات نویسی و هم پاسخ‌های پلاسبو بوده است. بنابراین آگاهی از اثرات پلاسبو و زیربنای بیولوژیک آن‌ها و در نظر داشتن آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی کمک می‌کند که ساختار بیولوژیک بدن انسان بهتر شناخته شود و همچنین کمک می‌کند تا کارآزمایی‌های بالینی بهتر تفسیر شوند.

### مسائل روش-شناختی مخدوش‌کننده مطالعات مربوط به اثر پلاسبو

فاکتورهای مختلف روش‌شناختی باعث تفسیر نادرست مطالعات مربوط به اثر پلاسبو شده است. به عبارت دیگر اثرات پلاسبو شامل عوامل متدولوژیک که بیانگر بهبودی هستند نمی‌شوند. زیرا این عوامل با تغییر فعال متغیر اندازه‌گیری شده ارتباطی ندارند.

یکی از این موارد، بازگشت به میانگین (Regression to the mean) است که پیش‌بینی می‌کند که افرادی که به عنوان بیمار انتخاب شده‌اند، به طور متوسط تمایل به بهبودی دارند. بیشتر بهبودی‌های نسبت داده شده به اثر پلاسبو در واقع نمونه‌هایی از بازگشت به میانگین هستند. این یک پدیده آماری رایج است که هرگاه یک گروه با علائم خیلی شدید از یک جمعیت براساس اندازه‌گیری یک متغیر خاص انتخاب شود، رخ می‌دهد. اگر اندازه‌گیری برای بار دوم برای همان گروه انجام شود، میانگین اندازه‌گیری شده برای بار دوم به میانگین

دستورالعمل‌هایی که آزمونگر ارائه می‌کند وجود دارند. اطلاع‌رسانی به شرکت‌کنندگان در مورد عوارض جانبی احتمالی که ممکن است تجربه کنند تاثیر قابل توجهی بر انتظار آن‌ها دارد. انتظار علائم منفی در رابطه با عوارض جانبی یک عنصر مهم در برانگیختن پیامدهای منفی می‌باشد (۴۴). این پدیده‌های نویسی ما را در درک بهتر روان‌شناختی علائم نامطلوب یاری داده و همچنین برای طراحی بهتر کارآزمایی بالینی و ارتباط بین ارائه‌کننده خدمت و بیمار مفید خواهد بود.

اعتقاد بیمار در مورد تخصیص آن‌ها به یک گروه درمان فعال یا پلاسبو ممکن است تاثیر بیشتری نسبت به خود داروی درمان فعال داشته باشد، مانند جراحی برای بیماری پارکینسون (۳۳). با این وجود، انتظار بیمار هنوز در یک کارآزمایی بالینی ارزیابی نمی‌شود یا در تجزیه و تحلیل گنجانده نمی‌شود. در درمان بالینی روتین که به بیماران یک داروی شناخته شده داده می‌شود، اثربخشی دارو ترکیبی از یک اثر پلاسبوی غیراختصاصی و اثر بیولوژیکی فعال است. در کارآزمایی‌های دو سوپه‌کور کنترل شده با پلاسبو، تاثیر بیولوژیکی مستقیم به عنوان تفاوت بین گروه‌های فعال و پلاسبو فرض می‌شود. با این حال، از آنجایی که اثرات مستقیم بیولوژیک و غیراختصاصی پلاسبو ممکن است صرفاً افزایشی نباشد، نتیجه‌گیری از کارآزمایی‌های کنترل شده با پلاسبوی دو سوپه‌کور آسان نیست (۱۰). رضایت آگاهانه ممکن است اثربخشی پلاسبو را در مقایسه با عامل فعال در مقایسه با موقعیتی که در آن داروها بدون ارائه اطلاعات مربوط به مطالعه به بیماران تجویز می‌شوند، تغییر دهد (۴۵).

اثر پلاسبو ممکن است برای مداخلاتی که پنهان‌سازی (Blinding) در آن‌ها انجام نشده است، بسیار بزرگ باشد که این می‌تواند منجر به پارادوکس اثربخشی (Efficacy paradox) شود (۴۶). مثلاً زمانی که یک درمان در مقایسه با یک دارو اثربخشی دارد، اما در مقایسه با پلاسبو اثر درمانی کمی دارد این مساله رخ می‌دهد. این در حالی است که همه درمان‌ها از استاندارد بالایی برای نشان دادن مزیت درمان نسبت به گروه کنترل برخوردار هستند. این مساله ممکن است در

بهبودیافته محسوب شوند. سوگیری‌های موضوعی ممکن است زمانی رخ دهد که پنهان‌سازی مطالعه ایده‌آل نباشد و آزمودنی‌ها متوجه شوند که داروی فعال یا درمان دیگری را دریافت می‌کنند. این امر به ویژه در کارآزمایی‌های متقاطع مشکل‌ساز است، زیرا به آزمودنی‌ها از قبل گفته می‌شود که دو دوره زمانی وجود دارد که در طی آن پلاسیبو یا داروی فعال دریافت خواهند نمود (۴۹).

گروه‌های پلاسیبو در آزمایش‌های بالینی ممکن است حاوی برخی از درمان‌ها باشند. این مسئله در کارآزمایی‌های درمان غیردارویی بیشتر است. استفاده از طب سوزنی ساختگی ممکن است برخی از پاسخ‌های فیزیولوژیکی مشابه طب سوزنی معمول را ایجاد کند. گروه‌های پلاسیبو در آزمایش‌های ضدافسردگی ممکن است مشاوره دریافت کنند. گروه‌های پلاسیبو در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی دارای برخی تداخلات بالینی هستند مثلاً توضیحاتی در رابطه با بیماری به فرد داده می‌شود.

موضوع دیگری که به اثر پلاسیبو مربوط می‌شود و شاید باید بخشی از اثر پلاسیبو در نظر گرفته شود، خودکارآمدی (Self-efficacy) است. رژیم‌های درمانی که به طور فعال بیمار را درگیر می‌کند تا بر روند بیماری خود کنترل داشته باشد، ممکن است نتایج بهتری نسبت به رژیم‌هایی داشته باشد که بیمار کمتر در آن‌ها فعال است. معمولاً گروه‌های کنترل کافی برای درمان‌های خودمدیریتی (Self-Management) وجود ندارد و مطالعاتی وجود ندارد که به وضوح انتظار مثبت را از خودمدیریتی متمایز کند (۴۹).

بنابراین در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده داشتن یک گروه بدون مداخله و شاید اندازه‌گیری انتظار، عناصر حیاتی هستند که می‌توانند به جدا سازی اثرات پلاسیبو از این عوامل مخدوش کننده کمک کنند.

### نتیجه‌گیری

اثرات پلاسیبو و نوسیبو پدیده‌های پیچیده‌ای هستند که جنبه‌های روانی، بیولوژیکی، عصبی و ابعاد فردی فیزیولوژی و رفتار انسان را در بر می‌گیرند. مفاهیم و

جمعیت نزدیک‌تر از اندازه‌گیری اول خواهد بود. این کاهش (یا افزایش) را می‌توان به اشتباه به یک اثر درمانی نسبت داد اما در واقع از شانس ناشی می‌شود. بنابراین مهم است که هر گونه کاهش واقعی به دلیل درمان از اثر بازگشت به میانگین جدا شود. اگر مشکل نادیده گرفته شود، این امر منجر به اشتباه در تفسیر نتایج خواهد شد (۴۸).

تاریخچه طبیعی (Natural history) یا سیر طبیعی بیماری آن چیزی است که برای بیمار مستقل از نوع مداخله (پلاسیبو یا درمان فعال) اتفاق می‌افتد. از نگاه دقیق‌تر، سیر طبیعی مستقل از حضور در یک کارآزمایی بالینی است. بررسی اثرات پلاسیبو در بیماری‌هایی که به طور طبیعی سرعت بهبودی بالایی دارند (مثلاً زخم) یا نوسانات خودبه‌خودی رایج است (اسکلروز متعدد) دشوار می‌باشد. سیر طبیعی بیماری بسیار مشکل‌ساز است، زیرا بدون کنترل شرایط پلاسیبو، نمی‌توان از میزان یا اندازه اثرات پلاسیبو استنباطی داشت. متأسفانه در کارآزمایی‌های بالینی به ندرت از گروه‌های کنترل درمان‌نشده استفاده می‌شود. سوگیری‌های ناشی از عدم پنهان‌سازی به خصوص در طرح‌های متقاطع ممکن است تحقیقات پلاسیبو را مخدوش کند (۴۹).

برخی از تأثیرات در متغیرها صرفاً به دلیل حضور در یک کارآزمایی بالینی رخ می‌دهد. این مساله مستقل از هر مداخله‌ای اتفاق می‌افتد خواه یک درمان فعال یا پلاسیبو باشد. برای مثال، آزمودنی‌ها ممکن است عادت‌های مربوط به سلامت خود را صرفاً از حضور در یک مطالعه تغییر دهند. این اثر، که صرفاً مربوط به تغییر در رفتار است و ثانویه به صرف حضور در یک مطالعه و معاینه اتفاق می‌افتد، به عنوان اثر هاثورن (Hawthorne effect) نامیده می‌شود. اثر هاثورن موجب سردرگمی در مورد اثرات پلاسیبو می‌شود (۴۹).

سوگیری‌های فردی و بالینی مشکل همه حوزه‌های علوم بالینی است اما به ویژه از نظر مطالعه اثر پلاسیبو مشکل‌ساز هستند. آزمودنی‌ها ممکن است دارای سوگیری‌هایی مانند بزرگ‌نمایی علایم باشند تا در مطالعه و درمان گنجانده شوند. همچنین سعی می‌کنند رتبه‌بندی بهتری در پایان داشته باشند تا بعنوان بیمار



functional imaging findings]. *Schmerz*. 2010;24(2):122-129.

3. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(6):191-211.

4. Zion SR, and Crum AJ. Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *Int Rev Neurobiol*. 2019;138:137-160.

5. Colloca L, Howick J. Placebos without deception: Outcomes, mechanisms, and ethics. *The neurobiology of the placebo effect: Vol. 138*. Oxford: Elsevier; 2018.

6. Klinger R, et al. Placebo Effects of a Sham Opioid Solution. *Pain*. 2017b;158(10):1893-1902.

7. Quinn VF, Colagiuri B. Using Learning Strategies to Inhibit the Nocebo Effect. *Int Rev Neurobiol*. 2018;138:307-327.

8. Elsenbruch S, Labrenz F. Nocebo Effects and Experimental Models in Visceral Pain. *Int Rev Neurobiol*. 2018;138:285-306.

9. Shapiro AK & Morris LA. The placebo effect in medical and psychological therapies. In S. L. Garneld & A. E. Bergin (Eds.), *Handbook of psychotherapy and behavior change: An empirical analysis* (2nd ed., pp. 369-410). New York: Wiley; 1978.

10. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet*. 1998;6;351(9117):1722-1725.

11. Harrington A. *Introduction to The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration*. Cambridge: Harvard University Press; 1997.

12. Abhishek A. and Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1229-1235.

13. Beecher, H.K. Relationship of significance of wound to pain experienced. *J Am Med Assoc*. 1956;161(17):1609-1613.

14. Oken BS. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain*. 2008;131(Pt 11):2812-2823.

15. Lidstone SC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol*. 2007;9: 176-185.

16. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):339-354.

17. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Non-opioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Med*. 2011;17:1228-1230.

18. Tekampe J, van Middendorp H, Sweep FCGJ, Roerink SHP, Hermus AMM, Evers AWM. Chapter Four - Human Pharmacological Conditioning of the Immune and Endocrine System: Challenges and Opportunities. *Int Rev Neurobiol*. 2018;138:61-80.

19. Benedetti F. Placebo-induced improvements:

نحوه عملکرد اثرات پلاسبو و نوسیبو توسط مدل‌ها و چارچوب‌های مختلف قابل توصیف هستند. این مفاهیم اغلب با یکدیگر هم پوشانی دارند تا مفهوم یکپارچه‌ای را ایجاد کنند که ماهیت انعطاف‌پذیر و پویای شناخت و توانایی آن در ایجاد اثرات پلاسبو و نوسیبو و نتایج بالینی آن را توضیح دهند. با توجه به پیچیدگی رفتارهای انسانی و قابلیت یکپارچه شدن فرآیندهای نیمه‌خودآگاه، احتمالاً هیچ مکانیسم واحدی قادر به توضیح اثر پلاسبو نخواهد بود. در عوض، مکانیسم‌های زیادی زیربنای اثرات پلاسبو و نوسیبو در شرایط و بیماری‌های مختلف هستند.

آگاهی در مورد اثرات پلاسبو می‌تواند پزشکان و ارائه‌دهندگان خدمات درمانی را در بهبود شرایط و محیط بالینی یاری دهد تا زمینه‌های بالقوه‌ای را که می‌تواند بیماران را برای ایجاد انتظار مثبت شرطی کند، فراهم کند. اثر پلاسبو سال‌ها است که به خوبی شناخته شده است، اما به دلیل عوامل نامرتبط، مانند بازگشت به میانگین و سیر طبیعی بیماری، مورد انتقاد قرار گرفته است. هنگامی که پاسخ پلاسبو به طور مستقیم در برخی بیماری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است، یافته‌های شگفت‌آوری به دست آمده است. برخی از این یافته‌ها ممکن است در چارچوب سیر طبیعی بیماری به جای اثرات پلاسبو، بهتر توضیح داده شوند، اما این موضوع همچنان حدس و گمان است. با این حال، با شناخت اهمیت سیر طبیعی بیماری، درک پارامترهای بازگشت به میانگین، و اجرای الگوهای کارآزمایی بالینی پیشرفته‌تر، مطالعات آینده ممکن است به کشف درمان‌های موثرتر برای بیماری‌هایی که در بیشتر موارد غیرقابل درمان باقی مانده است کمک کند.

## References

1. Miller FG, Colloca L, and Kaptchuk TJ. The Placebo Effect: Illness and Interpersonal Healing. *Perspect Biol Med*. 2009;52(4):518-539.

2. Bingel U. Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation am Beispiel der Placeboanalgesie: Befunde aus der funktionellen Bildgebung [Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia:



20. how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud.* 2012;5(3):97-103.
21. Pavlov IP. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* London: Oxford University Press; 1927.
22. Kirsch I. Conditioning, Expectancy, and the Placebo Effect: Comment on Stewart-Williams and Podd. *Psychol Bull.* 2004;130(2):341-343.
23. Corsi N and Colloca L. Placebo and Nocebo Effects: The Advantage of Measuring Expectations and Psychological Factors. *Front Psychol.* 2017;8:308.
24. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Rep.* 2017;2(2):e585.
25. Colloca L, and Miller FG. Role of Expectations in Health. *Curr Opin Psychiatry.* 2011d;24(2):149-155.
26. Finniss DG, and Benedetti F. Mechanisms of the Placebo Response and Their Impact on Clinical Trials and Clinical Practice. *Pain.* 2005;114(1-2):3-6.
27. Crum AJ, Salovey P, and Achor S. Rethinking Stress: The Role of Mindsets in Determining the Stress Response. *J Pers Soc Psychol.* 2013;104(4):716-733.
28. Büchel C, Geuter S, Sprenger C, Eippert F. Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron.* 2014;81(6):1223-1239.
29. Wiech K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science.* 2016;354(6312):584-587.
30. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366:1859-1869.
31. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001;90:205-215.
32. Schenk PW. Just breathe normally: word choices that trigger nocebo responses in patients. *Am J Nurs.* 2008;108:52-57.
33. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain.* 2009;144(1-2):28-34.
34. McRae C, Cherin E, Yamazaki G, Diem G, Vo AH, Russell D, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:412-420.
35. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci.* 2004;7:587-588.
36. Quattrone A, Barbagallo G, Cerasa A, Stoessl AJ. Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. *Mov Disord.* 2018;8(33):1213-1227.
37. OWIMS. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS study. *Neurology.* 1999;3:679-686.
38. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska, Willmer J, Martin EC, Dangond F, Syed S, Wolinsky JS. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Eng J Med.* 2019;380(25):2406-2417.
39. Bazil CW, Kothari M, Luciano D, Moroney J, Song S, Vasquez B, et al. Provocation of non-epileptic seizures by suggestion in a general seizure population. *Epilepsia.* 1994;35:768-670.
40. Gniß S, Kappesser J, Hermann C. Placebo effect in children: the role of expectation and learning. *Pain.* 2020 Jun;161(6):1191-1201.
41. Wilcock G, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. Br Med J.* 2000;321:1445-1449.
42. Bausell RB, Lao L, Bergman S, Lee W, Berman B. Is acupuncture analgesia an expectancy effect? *Eval Health Prof.* 2005;28:9-26.
43. Sadeghi H, Mir SM, Malmir K, Ghotbi N. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Voluntary Quadriceps Activation in Healthy Amateur Female Athletes. *J Modern Rehabil.* 2019;4(13):215-220.
44. Ashraf MG, Moghadam BA, Ghotbi N, Shadmehr A, Masoumi M. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on six-minute walking test, Borg scale questionnaire and hemodynamic responses in patients with chronic heart failure. *J Phys Ther Sci.* 2017;29(12):2133-2137.
45. Amanzio M, Latini Corazzini L, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of antimigraine clinical trials. *Pain.* 2009;146:261-269.
46. Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa J-M, et al. A randomized clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal.* 1994;29:41-47.
47. Walach H. The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap. *J Altern Complement Med.* 2001;7:213-218.
48. Paterson C, Dieppe P. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. *Br Med J.* 2005;330:1202-1205.
49. Morton V, Torgerson DJ. Regression to the mean: treatment effect without the intervention. *J Eval Clin Pract.* 2005;11(1):59-65.
50. Oken BS and Barry S. *Complementary therapies in neurology : an evidence-based approach.* Taylor & Francis, CRC Press; 2004. p. 248-250.