

Placeborespons kan förstärka medicinsk terapi

Var uppmärksam på – och påverka – patientens inställning till behandlingen



BJÖRN WORMNES, førsteamanuensis
bjorn.wormnes@psykp.uib.no
INGRID DUNDAS, førsteamanuensis
ingrid.dundas@psysp.uib.no

TERJE MANGER, professor; samtliga Det Psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen, Norge

Syftet med denna artikel är att föreslå hur behandlare bäst kan utnyttja effekterna av patientens uppfattning om behandlingen. Vi motiverar dessa råd med teori och forskning om placeboeffekter.

Definitioner och mätning av placeboeffekt

Den vanliga definitionen av placeboeffekt är en förbättring som kan förklaras med att ett överksamt behandlingselement (placebo) har administrerats. Placeboeffekten har traditionellt beskrivits i samband med undersökningar där hälften av deltagarna fått en behandling som antagits vara nödvändig för förbättring (experimentgruppen), medan den andra hälften fått en »låtsas«-behandling som inte innehållit de element som antagits vara nödvändiga för förbättring (placebogruppen).

För att kunna skilja placeboeffekten från en naturlig utveckling (patienter blir ofta bättre eller sämre med tiden utan behandling) och från regression mot genomsnittet (en extrem mätning är ofta mindre extrem vid nästa mättilfälle) måste man dessutom följa utvecklingsförloppet hos en grupp personer som inte får behandling. Skillnaden i förbättring mellan den grupp som inte får behandling och den som får placebo blir då placeboeffekten.

Placebo har i sig ingen verkan så det ligger nära till hands att anta att det måste vara patientens reaktion på administrationen av placebo som kan förklara effekten. Moerman [1] definierar placeboeffekt som den förbättring som kan förstås som en följd av den uppfattning som patienten har om behandlingen. Uppfattningen kan t ex ha samband med patientens förväntningar och tidigare erfarenheter, förhållanden på platsen för behandlingen och relationen till behandlaren.

Om man definierar placeboeffekt på det sättet kan den mätas antingen genom att man administrerar ett överksamt element eller genom att man ger samma verksamma behandling under två olika förutsättningar: öppet eller dolt. Administrationen av behandlingen kan vara dold genom t ex intravenös tillförsel så att patienten inte vet när behandlingen äger rum. I det ena fallet är kontexten anpassad så att patienten ska förvänta sig en förbättring till följd av behandlingen, i det andra fallet kan patienten inte förvänta sig någon förbättring [2].

»Placeboresponsen är en del av placeboeffekten ...«

Det har uttryckts skepsis mot att utvidga placebobeppet till att omfatta förväntningar och andra psykosociala förhållanden, delvis därför att dessa förhållanden ofta inte har mätts i traditionell placeboforskning. Även om forskningen fortfarande är bristfällig finns det goda teoretiska skäl att utvidga forskningen om placeboeffekter till att omfatta även psykosociala förhållanden.

På basis av den forskning och teori som finns kommer vi här att presentera och motivera sju råd om hur placeboeffekter kan användas.

Vi definierar placebo som ett överksamt element. Placeboeffekten definierar vi som patientens uppfattning om och respons på behandlingen. Den kan mätas genom att man administrerar placebo eller genom att man jämför behandling där patienten vet att behandling förekommer med behandling där patienten inte kan veta att behandling ges [2]. Placeboresponsen är en del av placeboeffekten och definieras här som personens förändrade tankar, känslor, handlingar och kroppsliga reaktioner till följd av administrationen av placebo.

Placeboeffektens storlek ett kontroversiellt tema

Placeboeffektens storlek har varit ett kontroversiellt tema. Även detta kan ha samband med hur man definierar placeboeffekter och hur man går tillväga när man studerar dem. Om man definierar placeboeffekten som resultatet av administration av ett överksamt element, är det naturligt att mäta placeboeffekter i dubbelblinda behandlingsstudier. I sådana studier ges oftast det överksamma elementet som ett sätt att kontrollera för effekten av en behandling med ett aktivt verksamt medel. Både de som får det aktiva medlet och de som får placebo vet att de kanske får en överksam behandling. Därmed har bägge grupperna samma förväntningar, eller bristande förväntningar, på förbättring. Under sådana förhållanden ser man också små skillnader mellan grupperna [3].

I studier där det överksamma elementet kombineras med tydliga förväntningar på förbättring blir effekterna större [4]. Troligen bidrar medvetna förväntningar (eller omedvetna förväntningar skapade genom klassisk betingning, se nedan) till att överksamma element får en klinisk, relevant effekt.

Möjliga psykologiska mekanismer

Placeboeffekten kan teoretiskt sett vara en följd av, förelöpare eller parallell till patientens förändrade känslor, tankar och handlingar efter administration av placebo (t ex mindre oro eller ökad tilltro till att en förbättring är möjlig).

På en psykologisk förklaringsnivå har två huvudmekanismer

SAMMANFATTAT

I denna artikel föreslås några sätt att utnyttja placeboresponsen, här definierad som de förändringar hos patienten som är resultatet av hans eller hennes uppfattning om behandlingen.

Grundmaterialet har tagits fram genom sökning i Biological Abstracts, PsycInfo och

Medline. Våra förslag bygger också på två av artikelförfattarnas egna erfarenheter av verksamhet inom klinisk psykologi, däribland användning av hypnos.

Vi föreslår sju sätt att optimera behandlingen genom användning av placeborespons.

»... deltagare som svarade bäst på placebo också hade högre koncentration av endogent endorfin ...«

föreslagits för att förklara effekterna av placeboadministration. Den ena är patientens medvetna förväntningar på förbättring. Den andra är klassisk betingning. Klassisk betingning är en inlärningsprocess. Processen innebär att det skapas associationer mellan en specifik företeelse som har haft effekt tidigare i patientens liv (ett obetingat stimulus, t ex ett verksamt läkemedel) och en annan specifik företeelse, som i utgångsskedet inte hade denna effekt (ett betingat stimulus, t ex ett overksam piller med samma utseende som det verksamma läkemedlet).

Klassisk betingning gjordes först på djur, och forskning tyder på att denna typ av inlärning sker utan att patienten är medveten om det [5], något vi ska återkomma till.

Fysiologiska effekter

Det finns en del forskning som tyder på att administration av placebo kan ha fysiologiska effekter. En nyare undersökning visade att placebopiller förbättrade inte bara den subjektiva sömnkvaliteten utan också den objektiva, mätt med polysomnografiska mätmetoder [6]. En metaanalys visade att en placeborespons i form av smärtlindring i vissa fall förmedlas av endogena opiater [7]. Lipman och medarbetare [8] fann t ex att deltagare som svarade bäst på placebo också hade högre koncentration av endogent endorfin i cerebrospinalvätskan än deltagare som inte svarade på placebo.

Man har funnit att placeboinducerade förväntningar frisatte endogent dopamin i striatum hos patienter med Parkinsons sjukdom [9]. Det har rapporterats att administration av placebo till deprimerade patienter ledde till ökad kortikal glukosmetabolism och minskad limbisk-paralimbisk metabolism motsvarande den man fann vid administration av antidepressiva medel, mätt med PET [10]. Dessutom fann man vissa effekter som var specifika för antidepressiva medel. Man har också funnit placeboinducerade EEG-förändringar hos deprimerade patienter [11]. De två sistnämnda undersökningarna omfattade inte kontrollgrupper som inte fick behandling, vilket gör att det inte helt går att utesluta spontan förbättring som alternativ förklaring.

Det har föreslagits att placeboresponsen i vissa fall kan förmedlas av förändringar i immunförsvaret till följd av minskad stress när förväntningarna på förbättring ökar. Man har funnit att både kortvarig stress (t ex under en examensperiod) och mer långvarig stress kan försvaga immunförsvaret. Bandura [12] citerar fyra undersökningar som tyder på att undervisning i stresshantering kan leda till ett bättre fungerande immunför-svar.

Placeboeffekten kan utnyttjas – men inte alltid

Givet att placeboresponsen existerar och att den under vissa förhållanden kan ha betydelse för patientens hälsa är det naturligt att fråga sig om den bör utnyttjas i klinisk behandling. Det ligger nära till hands att tänka att om patienten faktiskt upplever en reell förbättring vid administration av ett overksam element är det acceptabelt att använda sig av placeboeffekten på detta sätt.

Price [13] har utarbetat en formulering som används inom smärtbehandling för att skapa en placeboeffekt. Han säger så här till patienten om placebo: »Vi vet att denna företeelse eller



metod kan minska smärtan på ett effektivt och tillförlitligt sätt hos vissa patienter.«

Även om påståendet är sant (på grund av de förväntningar som patienten förknippar med placebo), är det problematiskt att använda sig av placebo på detta sätt. Om patienten känner sig lurad till att tro på ett preparat som inte har någon som helst verkan kan detta leda till sämre tillit till behandlaren och få negativa konsekvenser för senare behandlingar.

Metoden kan emellertid utan problem användas i sammanhang där patienten har gett sitt samtycke till att utnyttja de suggestioner, förväntningar och subjektiva uppfattningar som åtföljer placebobehandlingen.

Placeboeffekten kan även användas på ett annat sätt. Det är när en verksam behandling görs ännu verksammare genom att behandlaren är uppmärksam på och påverkar patientens uppfattning om behandlingen. Här använder man inte placebo (behandlingen är verksam), men man använder samma förväntningseffekter som vi i denna artikel har kallat placeboeffekter. Vi föreslår sju sätt som detta kan göras på.

Förutsättningar för att använda placeboeffekten i behandling Ta hänsyn till patientens uppfattning om behandlingen.

Vi har föreslagit att placeboeffekten styrs av den uppfattning om behandlingen som den enskilda patienten har. Utifrån detta kan det vara användbart att kartlägga vilken uppfattning patienten har om behandlingen, så att vi mer exakt kan börja där han eller hon »är« och hjälpa patienten att hitta en innebörd som gagnar hans eller hennes hälsa.

Var tydlig med vilka positiva utfall du förväntar dig. En metaundersökning från år 1999 [14] redogjorde för flera studier av acceptabel kvalitet som rörde kommunicerade förväntningar om förbättringar. Bland dessa fanns en undersökning där positiva anmärkningar om operationen i fråga ledde till kortare sjukhusvistelser och kortare perioder med feber efter operationen. I en annan undersökning studerades effekter av allmänläkares kommunikation med patienter som hade symptom med oklar diagnos. Om allmänläkaren vid administrationen av ett läkemedel (placebo) gav uttryck för att han eller hon visste vad problemet rörde sig om och att patienten snabbt skulle bli bättre med hjälp av läkemedlet, skedde förbättringen snabbare än om läkaren uttryckte tvivel.

Administration av placebo till överviktiga patienter ledde till större viktnedgång om läkaren sa att läkemedlet var verksamt än om läkaren sa att effekten av läkemedlet ännu inte var känd.

I en randomiserad kontrollerad studie av deprimerade patienter sågs en förbättring efter administration av placebo i kombination med att läkaren informerade patienten om att en förbättring skett.

Tre undersökningar tydde på att om tandläkare uttryckte optimism kunde det leda till mindre smärta och mindre rapporterad svullnad efter tandoperationer. Sammanfattningsvis tyder denna metaundersökning på att information om en förväntad förbättring kan ha positiv effekt.

Vase och medarbetare [4] fann i en metastudie att den placeboinducerade smärtlindringen var betydligt större i undersökningar där deltagarna klart förväntade sig smärtlindring än när deltagarna inte hade några sådana förväntningar. Effekten var

»... placebo till överviktiga patienter ledde till större viktnedgång om läkaren sa att läkemedlet var verksamt ...«

»... där patienten upplever sig ha större auktoritet, kontroll och förmåga till förutsägbarhet ökar chansen till förbättring.«

speciellt stor när man skiljde ut en undergrupp av undersökningar där placeboeffekten hade skapats både genom positiva förväntningar och klassisk betingning (en tidigare positiv effekt av en verksam behandling).

Detta tyder på att i de fall då patienten får veta att behandlingen med stor sannolikhet kommer att ha god effekt (en positiv förväntan skapas) samtidigt som patienten har god erfarenhet av tidigare liknande behandling (klassisk betingning) kan placeboeffekten utgöra en betydande del av ett positivt resultat.

Läkarens kommunikation fungerar kanske delvis genom att den riktar patientens uppmärksamhet mot reella positiva förändringar, vilket gör att patienten kan lägga märke till dem.

Sammanfattningsvis tyder dessa undersökningar på att tydlig kommunikation av vilka positiva utfall man kan förvänta sig av en viss behandling kan öka chansen till självrapporterad förbättring.

Var konkret, använd patientens resurser och fokusera på delmål. Om behandlingsoptimism kombineras med konkret träning i vad patienten kan göra för att tackla sin situation, har detta bättre effekt än enbart behandlingsoptimism [14]. Tydliga, konkreta och rimliga riktninglinjer som beskriver steg på vägen mot förbättring ökar chansen att patienterna inte bara lägger märke till en eventuell förbättring när den inträffar, utan också vet vad de ska göra för att öka möjligheterna till förbättring. Den typen av information bör vara fokuserad på förhållanden som patienten kan kontrollera och påverka, exempelvis konkreta steg i processen mot förbättring, snarare än slutresultatet som patienten ofta har litet inflytande över.

Om man t ex vill hjälpa patienten att få ut mesta möjliga nytta av ett läkemedel som kan förbättra sömnen, kan man steg för steg beskriva sömnrutiner och insomningsritualer. Medan patienterna ofta inte är hjälpta av att fokusera på utfallet (om de sover eller inte) representerar ritualerna ett genomförbart fokus på processen. I vissa fall kan visualiseringar av stegen mot förbättring vara till hjälp, särskilt om patienten känner sig trygg och har förmågan att visuellt och livfullt föreställa sig saker och ting.

Bandura [12] har föreslagit att effekten av placebo delvis kan förklaras med att patienterna tror att de klarar av att göra det som förväntas av dem för att bli bättre (»self-efficacy beliefs«). Han hävdar t ex att den smärtlindrande effekten av placebo orsakas av patientens ökade förväntningar om att kunna övervinna smärtan efter administration av placebo. Han hänvisar också till forskning som tyder på att upplevelsen av förutsägbarhet och kontroll reducerar de negativa fysiologiska effekter som stress kan ha.

I en undersökning exponerades personer med ormfobi upprepade gånger för en orm, samtidigt som vissa aspekter av deras immunfunktion mättes. Därefter fick de lära sig att hantera den stress de utsattes för. Det visade sig att efter hand som de uppfattade att stresshanteringsförmågan ökade, ökade också antalet lymfocyter, T-lymfocyter och andra mått på förbättrad immunfunktion. Detta kan tyda på att en ökad förmåga att hantera stress leder till en minskning av stressens negativa inverkan på immunförsvaret.

Sammanfattningsvis är det möjligt att en behandlingsrelation där patienten upplever sig ha större auktoritet, kontroll och förmåga till förutsägbarhet ökar chansen till förbättring. Kanske sker denna mediering genom patientens förändrade handlingsmönster eller fysiologiska reaktioner, eller bäge.

Använd patientens tidigare erfarenheter av betingning eller bygg upp nya. Som nämnts är en av de mest centrala teoretiska förklaringarna till placeboeffekten att en klassisk betingning har skett, där ett överksamt element har associerats med och fått samma effekt som ett verksamt element, därför att de två elementen genom erfarenhetsinläring har blivit associerade med varandra. De kan vara associerade för att de liknar varandra eller för att de har blivit presenterade samtidigt. Vid klassisk betingning sker inläringen troligen utan att personen förstår att den har ägt rum.

Detta har exempelvis visats i en undersökning om smärtlindring [5]. Den första dagen utsattes försökspersonerna för ofarlig smärta i laboratoriet och ombads att stoppa processen när smärtan blev outhärdlig. Dag två fick de ett smärtlindrande medel intravenöst, och som förväntat tålde de smärtan längre. Den tredje dagen tillfördes ett överksamt medel intravenöst. Enligt principerna för klassisk betingning kommer en ny injektion vid denna tidpunkt att leda till smärtlindring, eftersom den tidigare injektionen förknippades med smärtlindring. Som förväntat uppnåddes smärtlindring efter denna överksamma injektion.

Eftersom man ville undersöka effekterna av enbart klassisk betingning, dvs utan att försökspersonerna medvetet förväntade sig smärtlindring, gjordes samma undersökning samtidigt med en annan grupp deltagare. Denna gång konstruerade man till den andra injektionen en vilseledande men plausibel förklaring, som såg till att deltagarna inte medvetet förväntade sig att denna injektion skulle ge smärtlindring. I enlighet med antagandet att placeboeffekter kan uppnås genom klassisk betingning utan att personen nödvändigtvis har medvetna förväntningar om smärtlindring fann man att också den nya injektionen till viss del hade smärtlindrande inverkan.

Det verkar alltså som om organismen kan ha inlärd/erfarenhetsbaserade förväntningar på smärtlindring, utan att individen är medveten om detta. Det tycks även vara så att dessa effekter kan få kroppsliga uttryck som är möjliga att registrera hos både djur och människor. En undersökning visade att människor kan betingas till att reagera på placebo genom att utsöndra tillväxthormon om man först tillför det tillväxtstimulerande läkemedlet sumatriptan och senare ger placebo under samma förutsättningar [15].

I en tidig undersökning kombinerades en »neutral lösning« (placebo) upprepade gånger med injektioner av adrenalin, vilket ledde till ökad NK-cellsaktivitet. Efter en stund räckte det med att presentera den »neutrala lösningen« för att NK-cellsaktiviteten skulle öka [16].

Mot bakgrund av dessa undersökningar skulle det vara möjligt att hjälpa patienter att genom klassisk betingning reagera positivt på ett betingat stimulus (placebo) om man under en tid kombinerar en placebobehandling med en samverkande effektiv behandlingsplan. Detta innebär att en ny behandling troligen kan få bättre effekt om den kan kopplas till en tidigare

»Efter en stund räckte det med att presentera den 'neutrala lösningen' för att NK-cellsaktiviteten skulle öka ...«



verksam behandling i patientens erfarenhetsbakgrund. Det kan t ex ske genom att samma behandlare ger båda behandlingarna under likadana förhållanden och kanske påpekar likhets-tecknen emellan dem.

Behandlare har också nytta av att uppmärksamma vilka negativa betingningseffekter som tidigare behandlingar av miss-tag kan ha haft på denna patient. I sådana fall kan det också vara bra att försöka undvika att i onödan förknippa den nya behandlingen med specifika företeelser som har betingats till negativa erfarenheter för denna patient.

Utifrån vad vi vet om klassisk betingning kan sjukhuset och alla de specifika företeelser som finns där betinga vissa responser hos patienter. En undersökning visade att efter ett flertal upplevelser av kemoterapibehandling på sjukhus kunde sjukhusbesök i sig framkalla de immunsuppressiva effekter som kemoterapi utlöste [17]. Känedom om förekomsten av sådana processer kan göra det möjligt för patient och behandlare att förstå reaktioner hos patienten som annars är oförklarliga.

Förmedla det du tror på. I en undersökning trodde läkaren att patienterna i den ena gruppen fick placebo och att de i den andra gruppen fick antingen placebo eller det smärtstillande medlet fentanyl [18]. I realiteten fick bägge grupperna placebo. Placeboeffekten var signifikant större i den andra gruppen. Detta tyder på att behandlaren tro på behandlingen påverkar patientens smärtupplevelse, även om behandlaren inte medvetet förmedlar detta.

Eftersom emotionell icke-verbal interaktion tycks kunna påverka de fysiologiska reaktionerna hos interaktionsparterna antingen de är barn [19] eller vuxna [20], är det rimligt att anta att behandlars icke-verbala kommunikation kan få kroppsliga följder för patienten. Om behandlaren tror på behandlingen kan detta få positiva effekter.

Var uppmärksam på eventuella kulturskillnader. Placeboeffekter tycks vara kulturberoende och kan variera stort från ett land till ett annat, även när länderna ligger nära varandra geografiskt [1]. Det har t ex rapporterats en skillnad i placebo-

»Placeboeffekter tycks vara kulturberoende och kan variera stort från ett land till ett annat ...«

effekt mellan Tyskland och länder som Danmark och Nederländerna när det gäller behandling av måttlig hypertoni. I alla tre länderna sjönk blodtrycket när behandling med mediciner utan aktiva verkningsmedel (placebo) utfördes. Emellertid var denna effekt mycket starkare i Danmark och Nederländerna än i Tyskland.

Moerman [1] förklarar detta med att man i Tyskland i högre grad betraktar lågt blodtryck som ett medicinskt problem och att man har en diagnos med beteckningen hjärtinsufficiens där lågt blodtryck är ett av symtomen. Med tanke på att det finns en beredskap i den tyska kulturen för symtom på lågt blodtryck, är det förstäligt att symtom på fallande blodtryck kan väcka oro. Oron gör att blodtrycket stiger.

Använd placeboeffekten där den mest sannolikt kan upp-komma. Man brukar räkna med att besvär som påverkas av stress, oro och smärta samt symtom som kan påverkas via det autonoma nervsystemet och immunbiokemiska processer svarar bra på placebo. Mycket forskning återstår emellertid innan man med säkerhet vet var gränserna för placeboresponsen går.

Räkna med placeboeffekten

Traditionellt har man med statistiska beräkningar tagit bort placeboeffekter för att skaffa underlag för att bedöma »reella« behandlingseffekter. Även placeboeffekter är reella och kan troligen öka effekten av en behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Moerman DE. Explanatory mechanisms for placebo effects: Cultural influence and the meaning respons. In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW, editors. The science of the placebo. Toward an interdisciplinary research agenda London: BMJ Books; 2002. p. 77-108.
- Benedetti F. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prev Treat*. 2003;6(1).
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PCG. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med*. 2004;256(2):91-100.
- Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo efficacy. *Pain*. 2002;99:443-52.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19:484-94.
- Fratello FF, Curcio GG, Ferrara MM, Marzano CC, Couyoumdjian AA, Petrillo GG, et al. Can an inert sleeping pill affect sleep? Effects on polysomnographic, behavioral and subjective measures. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(4):761-70.
- Sauro MD, Greenberg RP. Endogenous opiates and the placebo effect. A meta-analytic review. *J Psychosom Res*. 2005;58:115-20.
- Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(1):112-6.
- de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V. Expectation and dopamine release mechanisms of the placebo effects in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293:1164-6.
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):728.
- Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo lead-in and treatment outcomes in clinical trials for major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(8):1426-32.
- Bandura A. Self-efficacy. The exercise of control. New York: WH Freeman and Company; 1997.
- Price DD. Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? *Pain*. 2001;90:201-3.
- Crow R, Gage H, Hampson S, Kimber A, Thomas H. The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: A systematic review. *Health Technol Assess*. 1999;3(3):1-96.
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003;23:4315-23.
- Buske-Kirschbaum A, Kirschbaum C, Stierle H, Lehnert H, Hellhammer D. Conditioned increase of natural killer cell activity (NKCA) in humans. *Psychosom Med*. 1992;54(2):123-32.
- Bovbjerg DH, Redd WH, Maier LA, Holland JC, Lesko LM, Niedzwiecki D, et al. Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer. *J Consult Clin Psychol*. 1990;58(2):153-7.
- Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolske PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*. 1985;1(8419):43.
- Feldman R. Parent-infant synchrony: Biological foundations and developmental outcomes. *Curr Dir Psychol Sci*. 2007;16(6):340-5.
- Levenson RW, Ruef AM. Empathy: a physiological substrate. *J Pers Soc Psychol*. 1992;63(2):234-46.