UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

# Lumeilmiöt ja ravitsemus

Marjut Ritala
Ravitsemustiede
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Kansanterveystieteen ja kliinisen
ravitsemustieteen yksikkö
7.9.2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Ravitsemustieteen koulutusohjelma
Ritala, Marjut H: Lumeilmiöt ja ravitsemus
Kandidaatin tutkielma, 31 sivua
Tutkielman ohjaaja: ravitsemustieteen dosentti, FT Anu Ruusunen
Syyskuu 2021

**Asiasanat**: plasebo, ärtyvän suolen oireyhtymä, ravitsemus, ravintoainevalmisteet, ruokavaliot

LUMEILMIÖT JA RAVITSEMUS

Tutkielman tavoitteena oli luoda yleiskatsaus siihen, mitä lumeilmiöt, eli plasebo ja nosebo, ovat, sekä selvittää, millaista tutkimusta niistä on tehty ravitsemukseen ja ravitsemustieteeseen liittyen. Tutkielmassa tarkasteltiin plasebon verrokkikäytön lisäksi sen hyödyntämismahdollisuuksia. Lumeilmiöiden määritelmät vaihtelevat. Plasebo ja nosebo liitetään kontekstin aiheuttamiin vasteisiin tai vaikuttamattoman hoidon tai lääkkeen aiheuttamiin vasteisiin. Plasebo on myönteinen vaikutus, nosebo taas kielteinen. Termillä plasebo viitataan myös perinteisesti tutkimuksissa verrokkeina käytettäviin valelääkkeisiin tai -hoitoihin. Plasebovaikutuksen tunnetuimmat psykologiset taustatekijät ovat odotukset ja klassinen ehdollistuminen. Neurobiologisia taustatekijöitä on tutkittu mm. toiminnallisella magneettikuvauksella. Useiden aivoalueiden ja välittäjäaineiden osallisuus lumeilmiöihin on tunnistettu, ja plasebo ja nosebo näyttäisivät välittyvät hieman eri reittien kautta. Ravitsemustieteellistä tutkimusta lumeilmiöistä on hyvin niukasti verrattuna esimerkiksi kivunlievitykseen liittyvään tutkimukseen. Plasebovaikutuksen merkitystä urheilijoiden suorituskyvyssä tutkineita ravintolisätutkimuksia löytyi kolme, joista kofeiinitutkimuksia oli kaksi ja hiilihydraattitutkimuksia yksi. Kofeiinia tutkivissa tutkimuksissa on kiinnitettävä erityistä huomiota sokkouttamisen onnistumiseen, sillä urheilijan suorituskykyä voi parantaa pelkkä oletus siitä, että saatu ravintolisä sisältää kofeiinia. Hiilihydraattijuomatutkimukseen osallistuneilla urheilijoilla suurempi vaikutus suorituskykyyn vaikutti olevan sillä, mitä juoman kerrottiin sisältä-

vän kuin sillä, mitä juoma todellisuudessa sisälsi. Juoman sisällön jättäminen salaisuudeksi aiheutti tuloksiin suurempaa vaihtelua kuin juoman sisällön kertominen riippumatta siitä, mitä juoma todellisuudessa sisälsi. Yksittäisessä, puhtaasti intervention plasebovaikutusta tutkimaan pyrkineessä painonpudotusinterventiossa saatiin viitteitä siitä, että laihtumiseen vaikuttavat muutkin kuin intervention metaboliset tekijät. Tutkittavien paino ja painoindeksi pienenivät huolimatta siitä, että ruokavalio oli suunniteltu vastaamaan kulutusta. Toiminnallisten vatsavaivojen hoitojen tutkimuksissa on havaittu korkeita plasebovastetasoja. Potilaille näyttää olevan hyötyä tutkimuskertojen suuremmasta määrästä, tutkimuksen pidemmästä kestosta sekä hyvästä potilas-lääkärisuhteesta. Tulevaisuuden mahdollisia tutkimuskohteita lumeilmiöiden ja ravitsemuksen näkökulmasta ovat esimerkiksi täydentävien ja vaihtoehtoisten hoitomuotojen vaikutusmekanismit sekä esimerkiksi makuaistiin ja nälkään liittyvät odotukset sekä digitaalisen plasebon merkitys mobiililaitteita hyödyntävissä ravitsemusinterventioissa. Odotukset vaikuttavat olevan suuressa roolissa eri alueiden plasebovaikutuksissa. Nosebo on toistaiseksi plaseboa tuntemattomampi ilmiö.

# Sisältö

1 Johdanto ..... 5
2 Mitä lumeilmiöt ovat ..... 7

2.1 Psykologiset tekijät lumeilmiöiden taustalla ..... 8
2.2 Fysiologiset tekijät lumeilmiöiden taustalla ..... 9
2.3 Termistö ja sen ongelmat ..... 10

3 Plasebotutkimuksia ravitsemustieteessä ..... 11

3.1 Plasebo, ravitsemus ja suorituskyky ..... 12
3.2 Lumeilmiöt ruokavaliotutkimuksissa ..... 16
3.3 Lumeilmiöt toiminnallisissa vatsavaivoissa ..... 17

4 Pohdinta ..... 21
5 Johtopäätökset ..... 24

Lähteet

# 1 Johdanto

Tässä tutkielmassa termillä lumeilmiö tarkoitetaan sekä plasebo- että noseboilmiötä. Sekä suomenkielisiä että vierasperäisiä termejä käytetään tutkielmassa kulloiseenkin yhteyteen sopivalla tavalla. Latinankielinen sana ”placebo” tarkoittaa vapaasti suomennettuna ”miellytän”, ja sana ”nocebo” taas ”vahingoitan” (Testa ja Rossettini 2016).

Plaseboilmiössä on kyse siitä, että henkilön kliinisissä oireissa tapahtuu paranemista sen jälkeen, kun henkilö on saanut lääketieteellisesti tehotonta ainetta tai tehottoman hoidon. Näin ollen voidaan määritellä, että plasebovaikutus (eng. placebo effect) on ilmiö, joka voi johtua taudin spontaanista lieventymisestä, palautumisesta kohti keskiarvoa, taudin luonnollisesta kulusta, harhasta tai varsinaisesta plasebovasteesta (eng. placebo response). Plasebovaste taas tarkoittaa todellista, neurobiologista ja psykofysiologista, vastetta henkilön kehossa tehottomalle aineelle tai hoidolle. On kuitenkin tärkeää muistaa, että plasebovaste ei rajoitu ainoastaan lumelääkkeisiin ja valehoitoihin, vaan myös osa tutkitusti tehokkaiden lääkkeiden ja hoitojen aiheuttamista vasteista voi olla plasebovastetta. Vastaavasti nosebovaikutuksessa ja nosebovasteessa tehotonta hoitoa saaneen henkilön kliiniset oireet pahenevat, tai hän kokee, että hoidolla on haittavaikutuksia. (Dodd ym. 2017, Enck ym. 2017)

Tyypillisesti plasebovalmisteita, eli lääketieteellisesti tehottomia valmisteita, on käytetty verrokkina kliinisissä kokeissa, ja ne valmistetaan näyttämään samalta kuin vaikuttava valmiste. Plaseboverrokki tunnetaankin tiedemaailmassa kultaisena standardina. Plaseboverrokkien yleistynyt käyttö on kuitenkin lisännyt myös plasebosta johtuvia ongelmia tutkimuksissa, mikä on osaltaan innostanut tutkimaan lumeilmiöiden taustoja. (Dodd ym. 2017) Plasebovastetaso eri tutkimuksissa vaihtelee, ja plasebolääkkeillä siihen vaikuttavat ainakin lääkkeen tyyppi, annostus, tabletin koko ja väri, antotiheys ja -tapa sekä sairaus, johon plasebolääke annetaan (Dorn ym. 2007). Plasebovastetasolla tarkoitetaan tässä tutkielmassa sitä, kuinka monta prosenttia verrokkiryhmän osallistujista sai hyötyjä plasebolääkkeestä tai -hoidosta.

Ravitsemustieteessä lumeilmiöitä on tutkittu vasta vähän. Suorituskykyä parantavista aineista, kuten hiilihydraateista ja kofeiinista, on kuitenkin tehty jonkin verran tutkimusta, jossa on pyritty selvittämään plasebovaikutuksen luonnetta sekä mahdollisia syitä (Clark ym. 2000, Saunders ym. 2017, Shabir ym. 2019). Yksi plaseboverrokkitutkimusten ongelma voi olla se, että sokkouttaminen ei onnistu, ja tutkittavat arvaavat, onko heidän saamansa aine plaseboa vai vaikuttavaa ainetta (Saunders ym. 2017). Tähän tutkielmaan löytyi myös yksi ruokavaliotutkimus, joka antaa viitteitä siitä, että jopa painonpudotusinterventioissa voi esiintyä plasebovaikutusta (Panayotov 2019).

Toiminnalliset vatsavaivat, erityisesti IBS eli ärtyvän suolen oireyhtymä (eng. irritable bowel syndrome), ovat sairauksia, joista on paljon plasebokontrolloituja lääketutkimuksia sekä muita tutkimuksia, joissa plaseboa on käytetty verrokkihaarassa. Ravitsemuksella on myös oma roolinsa toiminnallisten vatsavaivojen oirehdinnassa ja hoidossa, joten niitä käsitellään myös tässä tutkielmassa. IBS ja muut toiminnalliset vatsavaivat ovat saaneet huomiota lumeilmiöiden kentällä, sillä IBS-tutkimuksissa on havaittu korkeimmillaan jopa 70 %:n plasebovastetasoja lumelääkkeille. (Hillilä ja Färkkilä 2004, Enck ja Klosterhalfen 2020)

Tämän tutkielman tavoitteena on luoda lyhyt yleiskatsaus siihen, mitä lumeilmiöt ovat, sekä selvittää, millaista tutkimusta niistä on tehty ravitsemukseen ja ravitsemustieteeseen liittyen. Tutkielmassa pyritään tarkastelemaan myös lumeilmiöiden hyödyntämisnäkökulmaa.

Haasteita tiedonhaussa tuotti se, että hakutuloksissa näkyi paljon plasebokontrolloituja tutkimuksia, jotka siis tutkivat jotain tiettyä ravitsemustieteellistä aihetta, eivätkä niinkään plaseboa itseään. Ongelmaa pyrittiin tässä tutkielmassa ratkaisemaan niin, että plaseboon liittyviä hakusanoja määrättiin näkymään otsikossa, rajattiin hakua meta-analyyseihin, katsauksiin ja systemaattisiin katsauksiin, sekä valittiin käsin hakutuloksista artikkeleita, jotka otsikon ja tiivistelmän perusteella vaikuttivat keskittyvän nimenomaan plasebon tutkimiseen ilmiönä. On kuitenkin huomattava, että tämän tutkielman käsiteanalyysi ja hakusanojen valinta ovat olleet aihepiiriin haastavuuden takia epätäydelliset, joten osa aiheellisista hakutuloksista on voinut jäädä pois epätar-

kan haun takia. Tässä tutkielmassa aihetta on rajattu niin, että toiminnallisiin vatsavaivoihin liittyen tarkastellaan lähemmin myös plasebokontrolloituihin tutkimuksiin liittyviä artikkeleita, ja pohditaan niihin liittyviä käytännöllisiä näkökulmia. Näin siksi, että erityisesti IBS:ään liittyen on huomattavan paljon keskustelua tutkimuksissa esiintyvistä korkeista plasebovastetasoista. Muissa aiheissa, kuten ravintolisätutkimuksissa sekä ruokavaliotutkimuksissa, keskitytään ainoastaan artikkeleihin, jotka tutkivat plaseboa itseään ilmiönä.

# 2 Mitä lumeilmiöt ovat

Lumeilmiöiden kokonaisuutta voidaan tarkastella monesta näkökulmasta. Yksi osa ilmiötä ovat ihmisten, kuten lääkärien ja tutkijoiden, käsitykset plasebosta ja nosebosta, ja esimerkiksi niiden merkityksestä erilaisissa hoitomuodoissa. Toinen, ja hyvin merkittävä, osa ilmiötä on plasebon käyttö verrokkina satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa (eng. randomized controlled trial, RCT). Eräs näkökulma on myös lumeilmiöiden todellinen merkitys arjessa eli siinä, miten ne helpottavat tai hankaloittavat potilaiden hoitamista. Kaiken taustalla ovat lumeilmiöiden aiheuttajat, eli erilaiset psykologiset, fysiologiset, sosiaaliset ja kontekstuaaliset tekijät, sekä tilastolliset harhat.

Ilmiönä plasebo on tunnistettu jo pitkään (Puustinen ja Louhiala 2002). Kuitenkin vasta hiljattain on alettu ymmärtää plasebon ja nosebon biologisia taustoja. Plasebovaikutusten tutkimus on lisääntynyt viimeisen viidenkymmenen vuoden aikana, sillä plasebokontrollin käyttö verrokkina ja sen tuomat ongelmat ovat arkipäiväistyneet tutkimusmaailmassa. (Dodd ym. 2017) Kiinnostuksen herättyä ja tutkimuksen lisäännyttyä onkin saatu lisää näyttöä plasebovaikutuksen psykologisista ja neurobiologisista taustoista, ja yksityiskohtaisiakin hermostotason kuvauksia vaikutusmekanismeista on olemassa (Louhiala ja Kalso 2014). Tässä tutkielmassa käydään niitä läpi yleisellä tasolla. Lisäksi tutkielmassa esitellään joitakin termistöön liittyviä haasteita.

## 2.1 Psykologiset tekijät lumeilmiöiden taustalla

Kaksi tunnetuinta psykologista selitystä lumevasteille ovat teoriat odotuksista sekä klassisesta ehdollistumisesta. Odotuksilla tarkoitetaan sitä, että henkilöllä on hoitoa kohtaan jokin etukäteisuskomus tai hän on saanut hoitoon liittyvää tietoa, joka vaikuttaa hänen odotuksiinsa hoidon tulosta kohtaan. Etukäteisuskomus tai tiedonsaanti tapahtuu ennen tehottoman hoidon saamista tai ennen tuloksista raportoimista tutkijalle tai lääkärille. Tämän seurauksena henkilö saa hoidosta juuri niitä tuloksia, joita odottaakin saavansa. Odotukset vaativat oppimistapahtuman esimerkiksi suggestioiden, sosiaalisten vihjeiden tai suoran informaation kautta. (Sölle ym. 2014, Dodd ym. 2017)

Odotuksia ja niiden vaikutuksia voidaan tutkimusasetelmassa ohjata muokkaamalla tutkittavalle tarjottua informaatiota. De la Vega ym. (2017) havaitsivat, että verrattuna neutraaliin informaatioon, positiivinen ja osittain positiivinen informaatio paransivat vale-energiajuomaa saaneiden juoksijoiden suoritusaikaa. Positiivinen informaatio juomasta paransi suoritusaikaa tilastollisesti merkitsevästi. Osittain positiivisen informaation aiheuttama parannus taas ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Myös Kim ym. (2012) huomasivat IBS-lääketutkimuksen suostumuslomakkeiden tarjoaman informaation aiheuttavan erilaisia odotuksia tutkittavien ryhmille. He kutsuivat tällaista, jo ennen tutkimuksen alkua tuloksiin mahdollisesti vaikuttavaa, tekijää nimellä ”pre-cebo”. Odotusten voidaan siis olettaa aiheuttavan RCT-tutkimuksissa harhaa, sillä tutkimuksen alussa täytettävien suostumuslomakkeiden sanamuodoille ei ole kultaista standardia (Shah ja Pimentel 2014). Odotukset muokkautuvat jo rekrytointivaiheessa, ja ne voivat vaikuttaa molempiin suuntiin aiheuttaen joissain tilanteissa myös nosebovasteita (Shah ja Pimentel 2014).

Klassisessa ehdollistumisessa henkilö ehdollistuu neutraaliin ärsykkeeseen, kuten lääketabletin väriin, kun se aiheutetaan samaan aikaan ehdollistumattoman ärsykkeen, tässä tapauksessa esimerkiksi lääkkeen farmakologisen vaikutuksen, kanssa. Tällöin ehtojen välille muodostuu yhteys, ja jatkossa pelkkä neutraali ärsyke, eli lääketabletin väri, riittää aiheuttamaan samanlaisen vaikutuksen kuin farmakologinen lääke. (Sölle ym. 2014) Ehdollistuminen ei kuitenkaan yksin riitä selittämään lumeilmiöitä. Esimerkiksi kaikki klassiseen ehdollistumiseen liittyvät ilmiöt eivät välttämättä esiinny lumeilmiöissä. (Dodd ym. 2017)

Muitakin psykologisia tekijöitä on esitetty olevan lumeilmiöiden taustalla. Tutkimuksen tuloksiin voi vaikuttaa jopa se, että tutkittava haluaa miellyttää tutkijaa. Plasebovaikutuksen yhdeksi aiheuttajaksi on arveltu esimerkiksi toivomista. Asiasta ei kuitenkaan ole vielä riittävästi tutkimustietoa. Vastaavasti epätoivon aiheuttama nosebovaikutus on epäselvä, sillä sitä koskevaa vertaisarvioitua tutkimusta ei ole tehty. Persoonallisuuspiirteillä, kuten optimismilla ja pessimismillä, näyttäisi olevan yhteys plasebovasteeseen, mutta syy-seuraussuhteista ei ole tietoa. (Dodd ym. 2017) Myös sosiaalisen kontekstin vaikutuksesta on saatu viitteitä: nautitun plasebotuotteen vaikutus näyttäisi muokkautuvan sen mukaan, vahvistaako vai heikentääkö sosiaalinen ympäristö uskoa tuotteen tehoon (Crum ym. 2016). Lisäksi urheiluravintolisiin liittyen on havaittu jonkinlaista yhteyttä tutkittavan antaman plasebovasteen sekä tutkittavan aikomuksen käyttää urheiluravintolisiä välillä. Tutkittavat, joilla oli aikomus käyttää urheiluravintolisiä seuraavien kolmen kuukauden aikana, antoivat suuremman vasteen plasebotabletille, joka väitetysti paransi suorituskykyä, verrattuna tutkittaviin, jotka eivät aikoneet käyttää urheiluravintolisiä, tai eivät olleet päättäneet asiaa. Lähtötilannemittauksen ja intervention jälkeisen suorituksen välillä ei kuitenkaan ollut suurta eroa, ja tutkimuksessa oli joitakin harhan lähteitä, joten suoria johtopäätöksiä tuloksesta ei voi vetää. (Hurst ym. 2017)

## 2.2 Fysiologiset tekijät lumeilmiöiden taustalla

Lumeilmiöiden neurobiologiaa tunnetaan jonkin verran, joskin vaikuttaa siltä, että sitä on tutkittu lähinnä kipuun ja kivunlievitykseen liittyen. Lumeilmiöitä on tutkittu mm. positroniemissiotomografialla (PET) sekä toiminnallisella magneettikuvauksella (fMRI). Näiden kuvantamismenetelmien avulla on selvitetty joitakin aivoalueita, jotka ovat osallisina plasebovasteen syntymisessä. Esimerkiksi talamuksella, ensisijaisella ja toissijaisella somatosensorisella aivokuorella, anteriorisella singulaarisella aivokuorella, mantelitumakkeella, nucleus accumbensilla sekä periakveduktaalisella harmaalla aineella on havaittu olevan osuutta lumeilmiöiden fysiologiassa. Kipututkimusten perusteella vaikuttaisi myös siltä, että ainakin odotuksiin liittyvissä lumeilmiöissä plasebo ja nosebo vaikuttavat aivojen osiin eri tavalla. Välittäjäaineiden osalta ainakin dopamii-

nilla, opioideilla, endokannabinoideilla ja prostaglandiineilla näyttäisi olevan merkitystä lumevasteiden synnyssä. Ei voida kuitenkaan olettaa, että lumeilmiöiden hermostolliset reitit muiden hoitojen kohdalla olisivat täsmälleen samat kuin kivunlievityksen kohdalla, joten tutkimusta tarvitaan vielä paljon lisää. Lisäksi tulosten tulkitsemisessa on huomioitava se, että koeolosuhteissa saadut tulokset eivät välttämättä heijasta täysin todellisessa elämässä esiintyviä lumevasteita. (Dodd ym. 2017)

Ainakin psykiatrisissa sairauksissa sekä IBS:ssä on havaittu, että potilaan nuorempi ikä on yhteydessä korkeampiin plasebovastetasoihin. On myös saatu viitteitä siitä, että miehillä olisi suuremmat plasebovastetasot malleissa, jotka perustuvat odotuksiin, naisilla taas malleissa, jotka perustuvat oppimiseen ja ehdollistumiseen. (Enck ja Klosterhalfen 2020) Sukupuolten välisiä eroja on nähty myös neuroanatomian tasolla, tiettyjen aivoalueiden (insula ja dorsolateraalinen prefrontaalinen aivokuori) reagoidessa naisilla ja miehillä eri tavalla käytettäessä plaseboa kivunlievityksessä (Theysohn ym. 2014). Osassa tutkimuksia iällä ja sukupuolella ei kuitenkaan ole nähty olevan vaikutusta plasebovastetasoihin (Enck ja Klosterhalfen 2020). Myös perimän vaikutuksia lumevasteen ilmenemiseen potilailla on pohdittu. Ainakin neurokemiallinen välittäjäainejärjestelmä on vahvasti perimän säätelemää, mikä johtaa eroihin plasebovaikutuksessa yksittäisten potilaiden välillä. Varsinaista tutkimustietoa on vielä vähän, mutta viitteitä on saatu esimerkiksi temperamenttityyppien yhteydestä kipuun ja kivunlievitykseen. (Louhiala ja Kalso 2014)

## 2.3 Termistö ja sen ongelmat

Vaikuttaa siltä, että eri tutkijat määrittelevät lumeilmiöön liittyvät termit hieman eri tavalla. Myös tutkimuksissa on havaittu, että esimerkiksi lääkärit käsittävät plasebon eri tavoin (Bernstein ym. 2020). Osa tutkijoista sisällyttää plasebon määritelmään tehottoman hoidon tai lääkkeen aiheuttaman vaikutuksen (ks. esim. Dodd ym. (2017)), osa taas määrittelee plasebon enemmän kontekstin kuin varsinaisen hoidon tai lääkkeen vaikutukseksi (ks. esim. Flik ym. (2017)). Tavallisesti lumeilmiöt myös jaotellaan ainoastaan plaseboon ja noseboon, mutta Kim ym. (2012) erottavat niistä kolmannen vaikutuksen, jota he kutsuvat ”pre-ceboksi”. He käsittävät plasebon ja nosebon

”subject-expectancy”-vaikutuksen alaisiksi ilmiöiksi, ja tarkoittavat niillä sitä, kuinka potilaan odotukset voivat vaikuttaa lääketieteellisen hoidon tai tieteellisen tutkimuksen tuloksiin. ”Pre-cebo” taas viittaa tekijöihin, jotka vaikuttavat plasebon ilmenemiseen jo ennen kuin tutkimus alkaa. Suurimmaksi osaksi käsitteistö näyttäisi kuitenkin olevan johdonmukaista eri lähteiden välillä. On kuitenkin ongelmallista, että tieteen piirissä plasebolla tarkoitetaan monia eri asioita, ja mikäli sitä ei ole määritelty tarkasti, jokainen ymmärtää sen hieman eri tavalla (Louhiala ja Kalso 2014).

”Placebo”-termin käyttö sekä suomalainen vastine ”lume” ovat saaneet myös kritiikkiä. Mikäli plasebo ymmärretään ”ei minään”, aineena tai hoitona, jolla ei ole mitään vaikutusta, on ristiriitaista puhua ”plasebovaikutuksesta”. Plasebolla on myös kielteisiä konnotaatioita. On esimerkiksi olemassa vähättelevä ilmaisu ”vain plasebovaikutus”, jolla viitataan esimerkiksi hoitoon, jonka teoreettiseen perustaan puhuja ei usko. Onkin ehdotettu, että plasebon käsite joko hylättäisiin kokonaan, tai rajattaisiin tarkoittamaan ainoastaan kliinisissä tutkimuksissa käytettävää vertailuhoitoa. Kuvaavampia ilmaisuja perinteisesti lumevaikutuksena tunnetuille ilmiöille olisivat esimerkiksi hoivavaikutus ja merkitysvaste. Hoivavaikutus, eli kokemus hoidetuksi tulemisesta, tarkoittaisi esimerkiksi hyvin lähelle samaa kuin se, mitä me nykyisin tarkoitamme plasebovaikutuksen käsitteellä, mutta siltä puuttuisi plasebovaikutuksen kielteinen kaiku. (Louhiala ja Kalso 2014)

# 3 Plasebotutkimuksia ravitsemustieteessä

Ravitsemustieteen osalta tutkimusta lumeilmiöistä on vähän. Enck ym. (2017) sivuavat katsausartikkelissaan ravitsemusinterventioita ja mainitsevat, että monissa ravintoaineiden ja ravintolisien tutkimuksissa plaseboa on käytetty verrokkina. Heidän mukaansa meta-analyyseista on kuitenkin puutetta. Sama ilmiö oli havaittavissa tehtäessä tämän tutkielman kirjallisuushakuja. Varsinaisesti plaseboa ilmiönä tutkivia tutkimuksia löytyi muutamia nimenomaan ravintolisiin liittyen. Niiden aihealueena oli tavallisesti urheiluravitsemus ja suorituskyvyn parantaminen. Ruokavaliotason tutkimuksia, joiden tutkimuskohteena oli plasebo ilmiönä, löytyi yksi, Panayotovin (2019) painonpudotusinterventio. Hakutuloksia selailemalla huomaa, että ravitsemustutkimuksissa kyllä käytetään jonkin verran valeruokavalioita verrokkina. Ravitsemustieteen alueella, ja etenkin

ruokavaliotutkimuksissa, verrokkeihin ja sokkouttamiseen liittyy kuitenkin aivan erityisiä haasteita, joten plasebokontrolloituja ravitsemustutkimuksia on selvästi vähemmän kuin lääketutkimuksia (Staudacher ym. 2017).

Toiminnallisiin suolistosairauksiin liittyvät lumeilmiöt ovat saaneet paljon huomiota. Erityisesti IBS:ään liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu huomattavan korkeita plasebovastetasoja, lähteestä riippuen 40, jopa 70 % (Hillilä ja Färkkilä 2004, Dorn ym. 2007, Flik ym. 2017, Enck ja Klosterhalfen 2020). Lu ja Chang (2011) raportoivat katsauksessaan, että IBS-hoitojen plasebovastetasot vaihtelevat 40–50 %:n välillä, eikä tulos näytä riippuvan siitä, minkä tyyppinen hoito on kyseessä. Oletettavasti eräs IBS:n hoitoa hankaloittava ja korkeita plasebovastetasoja aiheuttava syy ovat epätarkat ja subjektiiviset päätetapahtumamittarit. (Shah ja Pimentel 2014).

Ravintoainetutkimuksissa ei ole vielä selvitetty sitä, ovatko plasebovasteen taustalla samat tekijät kuin lääkkeiden kohdalla, vai ovatko mekanismit tällä alueella spesifejä. Esimerkiksi odotukset juoman rasvapitoisuudesta vaikuttavat kehon vasteisiin juomalle, riippumatta juoman oikeasta rasvapitoisuudesta. (Enck ym. 2017) Lisäksi tutkimuksista voidaan havaita, että eri aihealueiden tutkimuksissa korostuvat erilaiset harhan lähteet, kuten epäonnistunut sokkouttaminen, subjektiiviset päätemuuttujat, standardoimattomat suostumuslomakkeet sekä suurempi todennäköisyys päätyä aktiivisen hoidon ryhmään plaseboverrokkiryhmän sijaan.

## 3.1 Plasebo, ravitsemus ja suorituskyky

Urheiluravitsemukseen ja urheiluravintolisiin, erityisesti kofeiiniin, liittyen löytyy monia plasebokontrolloituja tutkimuksia, mukaan lukien tutkimuksia, joissa on verrattu kofeiinia ja plaseboa lisäksi sellaiseen verrokkiryhmään, joka ei ole saanut mitään valmistetta. Näissä tutkimuksissa tutkimuskohteena on kuitenkin usein nimenomaan kofeiini, eikä niinkään plasebo ilmiönä (ks. esim. Brietzke ym. (2017)). Tässä tutkielmassa esitellään muutama urheiluravintolisätutkimus, joissa kiinnostuksen kohteena on plaseboilmiö. Vastaavantyyppisiä tutkimuksia on muitakin (ks. esim. Beedie ym. (2006)).

Clark ym. (2000) tutkivat kestävyyspyöräilijöillä plasebovaikutuksen suuruutta sekä hiilihydraattilisän todellista vaikutusta suoritukseen simuloidun 40 kilometrin pyöräilykokeen aikana. Tutkittavia oli 54 (49 miestä, 5 naista), ja heidät satunnaistettiin kuuteen erilaiseen ryhmään. Pääryhmiä oli kolme, joista ensimmäiselle kerrottiin, että he juovat kokeen aikana hiilihydraattijuomaa, toiselle, että he juovat makeutettua kaloritonta plasebojuomaa, ja kolmannelle kerrottiin totuudenmukaisesti, että heillä on 50 %:n mahdollisuus saada hiilihydraattijuoma tai plasebojuoma (”ei kerrottu” -ryhmä). Jokainen pääryhmä jaettiin kahteen alaryhmään, joista toinen sai hiilihydraattijuomaa, toinen plasebojuomaa.

Tutkimukseen kuului kaksi pyöräilykoetta, joista ensimmäisen aikana juotiin vettä (lähtötilanne), toisen aikana hiilihydraatti- tai plasebojuomaa. Kuhunkin kokeeseen kulunut aika otettiin ylös, ja aikoja verrattiin keskenään. Tuloksista huomattiin, että pyöräilijällä tapahtui kokeiden välillä pyöräilyajassa parannusta sitä enemmän, mitä hitaampi ensimmäinen koe oli ollut, ryhmästä riippumatta. Jatkoanalyyseja varten valittiin vain ne pyöräilijät, joiden aika 40 kilometrin kokeessa oli alle 65 min. Kriteerin täytti 43 pyöräilijää (41 miestä, 2 naista). (Clark ym. 2000)

Tulosten mukaan ryhmä, jolle kerrottiin juoman sisältävän hiilihydraattia, paransi tulostaan ensimmäisen ja toisen kokeen välillä. Erityisesti parannusta tapahtui alaryhmällä, joka oli todellisuudessa saanut plasebojuoman. Ryhmällä, joille ei kerrottu kumpaa juomaa he saisivat, tapahtui vain hyvin vähän parannusta kokeiden välillä verrattuna ryhmään, jolle kerrottiin juoman olevan plaseboa. Tulos ei juurikaan riippunut siitä, kumpaa juomaa tutkittava oli todellisuudessa saanut. Ryhmältä, jolle ei kerrottu kumpaa juomaa he tulisivat saamaan, kysyttiin tutkimuksen lopuksi, arvelivatko he saaneensa plasebo- vai hiilihydraattijuoman. Kukaan heistä ei osannut vastata. (Clark ym. 2000)

Tutkijoiden mukaan kokeen aikana nautitun hiilihydraattijuoman plasebovaikutus oli noin 4 %:n parannus keskimääräisessä tehossa (eng. mean power), mikä tarkoittaa noin 1,5 %:n lisäystä nopeudessa. Tutkijoiden mukaan tämän suuruista parannusta voidaan pitää hyödyllisenä kilpailevalle kestävyyspyöräilijälle. On huomattava, että osa plasebovaikutuksesta johtunee pyöräilijän

tottumisesta kokeeseen, mikä on myös syynä siihen, että ensimmäisen kokeen hitaimmat pyöräilijät paransivat tulostaan eniten toisessa kokeessa. Tätä plasebovaikutusta pyrittiin analyyseissä minimoimaan valitsemalla analysoitavaksi vain nopeimpia pyöräilijöitä. Juoman todelliset fysiologiset vaikutukset jäivät pieniksi ja ristiriitaisiksi, mikä johtunee siitä, että tutkittavien edellisen aterian laatua ja tarkkaa kellonaikaa ei kontrolloitu. (Clark ym. 2000)

Plasebovaikutuksen yksilölliset erot olivat pieniä ryhmillä, joille kerrottiin etukäteen, kumpaa juomaa he väitetysti saisivat. Ryhmällä, jolle ei kerrottu, kumpaa juomaa he tulisivat saamaan, yksilöiden välinen vaihtelu oli suurempaa. Tutkijoiden mukaan tutkittavan epävarmuus saamastaan hoidosta voi siis johtaa suurempaan vaihteluun, mikä kannattaa ottaa huomioon sokkoutettuja kokeita suunniteltaessa. Voi esimerkiksi olla aiheellista harkita suurempaa tutkittavien määrää, tai vaihtovuoroasetelmaa. (Clark ym. 2000)

Clark ym. (2000) varoittavat yleistämästä laboratorio-olosuhteissa saatuja tuloksia kilpailutilanteisiin, sillä plasebovaikutuksen esiintyminen valeinterventiossa ja yksilöllisten erojen esiintyminen sokkoutetussa interventiossa viittaavat siihen, että tutkittavat eivät antaneet kaikkeaan koetilanteessa. He myös pitävät mahdollisena, että heidän tutkittaviaan paremmilla, huipputason pyöräilijöillä, voivat kilpailutilanteessa plasebovaikutukset jäädä toteutumatta, koska halu voittaa on niin suuri. Clark ym. (2000) ohjeistavatkin soveltamaan heidän tuloksiaan ainoastaan huipputasoa alempiin pyöräilijöihin, sekä muistamaan, että 4 %:n tai sitä matalampi parannus lähtötilanteen ja interventiotilanteen välillä voi johtua aivan täysin plasebovaikutuksesta.

Saunders ym. (2017) tutkivat kofeiini-interventiossaan pyöräilijöillä sitä, kuinka vaikuttavan aineen tai vastaavasti plasebon oikea identifiointi jompaakumpaa saaneella tutkittavalla vaikuttaa tutkittavan suorituskykyyn. He antoivat tutkittaville juuri ennen suoritusta tabletin, ja tutkittavien oli juuri ennen urheilusuoritusta sekä välittömästi urheilusuorituksen jälkeen vastattava, arvelivatko he syöneensä kofeiini- vai plasebotabletin. Saunders ym. (2017) huomasivat interventionsa tuloksena, että kofeiinitabletin oikean identifioinnin vaikutus suorituskykyyn oli suurempi kuin kofeiinin vaikutus ylipäätään. Selkein yhteys oikean identifioinnin ja parantuneen suorituskyvyn

välillä oli niillä tutkittavilla, jotka olivat identifioineet kofeiinitabletin oikein urheilusuorituksensa jälkeen.

Kofeiinin vaikutuksia selvittäviä tutkimuksia voi olla vaikea sokkouttaa, sillä suuriin kofeiiniannoksiin liittyy tunnettuja sivuvaikutuksia, kuten levottomuutta. Henkilöllä, joka uskoo saaneensa kofeiinia, voi siis olla odotuksia suorituskykyään kohtaan tulevassa urheilusuorituksessa. Tällöin kofeiinin todellista vaikutusta voi olla vaikea erottaa odotuksien aiheuttamasta plasebovaikutuksesta. Suurin osa tutkimuksista ei kuitenkaan lainkaan arvioi sitä, onnistuiko intervention sokkoutus vai ei. Ennen suoritusta muovautuneiden ennakkokäsitysten voidaan olettaa muuttuvan suorituksen aikana, jos henkilö saa uutta tietoa. Samoin voi käydä myös muille ajatusmalleille. Esimerkiksi hyvän aloituksen suorituksessa saanut voi muuttaa käsitystään interventiosta, vaikka olisi alun perin arvellut saaneensa plaseboa. Tämä voi vaikuttaa hänen suoritukseensa. Vastaavasti joku, joka odottaa suoriutuvansa hyvin saamansa aineen takia, voi menettää motivaationsa ja suoriutua jatkossa huonosti, jos alussa ilmeneekin ongelmia. Voikin olla hyvä selvittää jälkeenpäin, onko henkilön mielipide saamastaan aineesta muuttunut tutkimuksen aikana. Tutkimuksessa havaittiinkin, että osa tutkimukseen osallistuneista, jotka olivat ennen suoritustaan onnistuneesta arvanneet saaneensa plasebotabletin, vaihtoivatkin suorituksen jälkeen mielipidettä ja arvelivat saaneensa vaikuttavaa ainetta (kofeiinia). Vastaavasti yksi osallistuja, joka ennen suoritusta onnistuneesti arveli saaneensa vaikuttavaa ainetta, vaihtoikin suorituksen jälkeen vastauksensa plasebotablettiin. (Saunders ym. 2017)

Shabir ym. (2019) tutkivat kofeiiniin liittyvien odotusten vaikutusta suoritukseen. Tutkimukseen osallistui 8 miespuolista vapaa-ajan jalkapalloilijaa. Tutkijat loivat neljä ryhmää, joiden tarkoituksena oli tutkia seuraavia näkökulmia: plasebovaikutusta (tutkittavat saivat plaseboa ja heille kerrottiin sen olevan plaseboa), farmakologista vaikutusta (tutkittavat saivat kofeiinia ja heille kerrottiin sen olevan plaseboa), psykologista vaikutusta (tutkittavat saivat plaseboa ja heille kerrottiin sen olevan kofeiinia) sekä psykologian ja farmakologian yhteisvaikutuksia (tutkittavat saivat kofeiinia, ja heille kerrottiin sen olevan kofeiinia). Jokainen tutkittava osallistui jokaiseen ryhmään. Tutkimuksessa mitattiin jalkapallosuorituksen eri osa-alueita, kuten mielialaa, kestävyyskapasiteettia, sykettä ja dynaamista reaktioaikaa.

Hypoteesina oli, että plaseboon verrattuna kofeiinin eristetyt psykologiset ja farmakologiset vaikutukset parantavat jalkapallosuorituksen kaikkia osa-alueita. Lisäksi arveltiin, että suurin hyöty on psykologisilla ja farmakologisilla yhteisvaikutuksilla, ja että eristetyt psykologiset vaikutukset osoittautuvat suuremmiksi kuin farmakologiset vaikutukset. Tutkimuksen tulokset olivat pääosin hypoteesin mukaisia, erityisesti kestävyyskapasiteetin osalta. Tutkijat pitävät aiheellisena tutkia jatkossa lisää kofeiinin psykologisia vaikutuksia. (Shabir ym. 2019)

## 3.2 Lumeilmiöt ruokavaliotutkimuksissa

Panayotov (2019) tutki plasebovaikutusta lihavilla, jotka saivat erilaista ruokavaliota kuin heille kerrottiin. Tutkittavat jaettiin tutkimusryhmään ja verrokkiryhmään. Tutkittavien ryhmälle väitettiin, että heidän ruokavalionsa kalorimäärä suhteutuu kulutukseen niin, että he todennäköisesti laihtuvat tutkimusjakson aikana. Todellisuudessa ruokavalio oli energialtaan tasapainoinen suhteessa kulutuksen niin, etteivät tutkittavat todennäköisesti lihoisi eivätkä laihtuisi tutkimuksen aikana. Verrokkiryhmälle kerrottiin totuudenmukaisesti, että he saavat energiatasapainoisen ruokavalion. Tutkimuksessa pyrittiin tekemään eroa painonpudotusintervention metabolisten sekä psykologisten ja käyttäytymistieteellisten osien välille. Normaalisti kliinisissä tutkimuksissa arvioidaan intervention ja plasebon yhteisvaikutusta, mutta tämä tutkimus pyrki mittaamaan vain puhtaan plasebovaikutuksen. Lähtötilanteessa ei löydetty eroavaisuuksia tutkittavien ja verrokkien ryhmän väliltä. Kaikki kolme tutkittua muuttujaa, kehon paino, kehon rasvakudoksen paino sekä BMI (painoindeksi, eng. body mass index), pienenivät tutkimusryhmällä tilastollisesti merkitsevästi tutkimuksen aikana. Mielenkiintoista oli, että myös verrokkiryhmän paino ja rasvakudos vähenivät, joskaan ei merkitsevästi. BMI:n kohdalla merkitsevyys oli kuitenkin hyvin lähellä raja-arvoa $p \leq 0{,}05$.

Vaikka tutkimuksessa esiintyy muutama mahdollinen harhan lähde, tulokset antavat ymmärtää, että interventiossa esiintyy jonkinlaista plasebovaikutusta. Panayotovin (2019) mukaan tämä osoittaa, että metaboliset näkökohdat, joista painonpudotusohjelmat normaalisti rakentuvat, ovat vain osa niistä keinoista, joita voimme lihavuuden hoitoon käyttää. Kuten Panayotov (2019)

itsekin toteaa, tuloksista on kuitenkin vaikea tehdä johtopäätöksiä, sillä tämänhetkisen tiedon perusteella ei ole olemassa vastaavanlaisia tutkimuksia, joihin tuloksia voisi verrata. (Panayotov 2019)

Plasebokontrolloiduissa lääketestauksissa on omat selityksensä sille, miksi plasebovaikutusta esiintyy, mutta ilmiön esiintymisen ruokavalioissa ja laihtumisessa voidaan ajatella loukkaavan termodynamiikan ensimmäistä lakia (Panayotov 2019). Juuri tämä tekee lumeilmiöistä erittäin mielenkiintoisen tutkimusaiheen etenkin ravitsemustieteen alalla.

## 3.3 Lumeilmiöt toiminnallisissa vatsavaivoissa

Toiminnalliset vatsavaivat ovat erilaisia maha-suolikanavan oireita ilman elimellistä syytä. Niitä ovat esimerkiksi toiminnallinen dyspepsia, toiminnallinen ripuli ja ummetus sekä IBS. Diagnosoinnissa käytetään ns. Rooma-kriteereitä. Toiminnallisten vatsavaivojen yhteydessä esiintyy usein vatsaoireiden lisäksi myös muita somaattisia ja psyykkisiä oireita, kuten depressiota, ahdistusta ja päänsärkyä. Sen lisäksi toiminnallisissa vatsavaivoissa esiintyy paljon päällekkäisyyttä, eli potilaalla saattaa olla vaikkapa sekä IBS:n että toiminnallisen dyspepsian oireita. (Hillilä 2009) IBS on yleinen toiminnallinen vatsavaiva, jonka oireisto vaihtelee. Sen etiologiaa ei tunneta. IBS luokitellaan yleensä potilaan pääasiallisen oireen perusteella ripulipainotteiseksi, ummetuspainotteiseksi tai vatsakipupainotteiseksi IBS:ksi. Pääasiallinen oire määrää tavallisesti lääkityksen ja hoidon. (Hillilä ja Färkkilä 2004) Toiminnallisten vatsavaivojen oireisto saattaa myös ajan kuluessa muuttua. Toiminnallisiin vatsavaivoihin ei tunneta parannuskeinoja, mutta oireita voidaan lievittää ja potilaan elämänlaatua parantaa kohentamalla elämäntapoja, kartoittamalla oireiden aiheuttajia, kuten tiettyjä ruoka-aineita, sekä joissain tapauksissa lääkkeillä. Tärkeää on luoda hyvä potilas-lääkärisuhde, sekä selvittää potilaalle vaivan vaarattomuus ja hyvänlaatuisuus. (Hillilä 2009)

Plasebojen on havaittu olevan tehokkaitakin kivunlievittäjiä (Vase ym. 2009). Se voi olla osasyynä siihen, miksi plaseboista koetaan usein hyötyjä toiminnallisissa sairauksissa, kuten toiminnallisissa vatsavaivoissa. Esimerkiksi Maragkoudaki ym. (2017) vertasivat plaseboa ja *Lactobacillus*

*reuteri DSM 17938* -bakteeria lasten toiminnallisen vatsakivun lievittämisessä. Sekä plasebo että *L. reuteri* lievittivät vatsaoireita tilastollisesti merkitsevästi, eikä ryhmien välillä havaittu merkitseviä eroja. Ainoa *L. reuterin* hyöty plaseboon nähden oli *L. reuteri* -ryhmällä havaittu merkitsevästi matalampi pahoinvoinnin toistumistiheys plaseboryhmään verrattuna. Samansuuntaisia tuloksia havaittiin laajassa suomalaistutkimuksessa, jossa verrattiin probiootteja matalammalla ja korkeammalla annostuksella sekä plaseboa IBS-oireiden lievityksessä (Lyra ym. 2016).

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että IBS-potilailla korkeammat plasebovastetasot korreloivat tai ovat yhteydessä intervention pidemmän keston sekä suuremman hoitokertojen lukumäärään kanssa (Dorn ym. 2007, Flik ym. 2017). Lisäksi potilaille näyttää olevan hyötyä positiivisesta vuorovaikutuksesta lääkärin kanssa (Flik ym. 2017). Lievempioireisilla näyttäisi esiintyvän korkeampia plasebovastetasoja kuin vakavampioireisilla (Enck ja Klosterhalfen 2020).

Hypoteesi siitä, että IBS-tutkimuksissa esiintyy tavanomaista suurempaa plasebovaikutusta, juontaa juurensa ajalta ennen IBS:n Rooma-kriteereitä. On tehty joitakin vanhoja tutkimuksia, joissa esiintyi suurta plasebovaikutusta, ja nämä ovat jääneet ihmisten mieliin. Tutkimusmalleihin liittyvät tekijät, kuten pienet osallistujamäärät ja vain yhdessä keskuksessa toteutetut tutkimukset vaikuttivat aikoinaan plasebovaikutusten määriin, ja uudemmissa tutkimuksissa, tutkimusmetodien muututtua, plasebovaikutukset ovat normaalimpaa tasoa. (Enck ja Klosterhalfen 2020)

Joidenkin meta-analyysien mukaan plasebovaikutuksen määrä IBS:ssä on 40 %:n luokkaa perinteisissä lääketutkimuksissa, vaihtoehtohoidoissa sekä ravitsemusinterventioissa. Muista toiminnallisista vatsavaivoista kuin IBS on julkaistu paljon vähemmän tietoa RCT-tutkimusten plasebovaikutuksista. Kuitenkin eräiden analyysien valossa ainakin toiminnallisessa dyspepsiassa plasebovaikutus on samaa luokkaa kuin IBS:ssä. Verrattaessa toiminnallisten vatsavaivojen plasebovastetasoja kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien (haavainen paksusuolen tulehdus ja Crohnin tauti) plasebovastetasoihin nähdään, että kroonisten tulehduksellisten suolistosairauksien plasebovastetasot ovat hieman matalammat kuin IBS:n, riippuen siitä, valitaanko päätemuuttujaksi kliininen hyöty vai remissio. Haavaisen paksusuolen tulehduksen ja Crohnin taudin

plasebovastetasojen tutkimuksessa on kuitenkin otettava huomioon useita hankalia tekijöitä, kuten se, että ne ovat vakavia tauteja, joita harvoin voi jättää hoitamatta. (Enck ja Klosterhalfen 2020)

Toiminnallisten vatsavaivojen plasebovastetasoja on myös verrattu muiden toiminnallisten, suolistoon liittymättömien sairauksien plasebovastetasoihin, sekä psykiatristen sairauksien plasebovastetasoihin. Kivuliaissa, suolistoon liittymättömissä sairauksissa (esim. migreeni) plasebovastetasot vaihtelevat 20–40 % välillä. (Enck ja Klosterhalfen 2020)

Plasebovaikutuksia on tutkittu kaikkein perusteellisimmin psykiatriassa, ja siellä myös ensimmäisenä pantiin merkille kasvaneita plasebovastetasoja RCT-tutkimuksissa. Ei-psykiatristen sairauksien, kuten suolistosairauksien, plasebovastetasojen onkin ajateltu johtuvan psykiatrisista yhteisvaikutuksista potilailla, joiden oireet ovat muuten somaattisia. IBS:ssä tämä näyttäisi pätevän, sillä masennuksen plasebovastetasot ovat aika lailla linjassa IBS:n 40 %:n plasebovastetasojen kanssa. Erojakin IBS:n ja psykiatristen sairauksien plasebovaikutuksista löytyy. Psykiatrisissa ja neurologisissa kokeissa on nähty, että nk. ”epätasapainoinen satunnaistaminen” määrittää plasebovaikutusta. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että plasebovaikutus kasvaa kokeissa, joissa on suurempi mahdollisuus saada hoitoa (enrichment trials), kokeissa, joissa on useampi kuin yksi lääkehaara, erilaisilla annostuksilla, vertailevissa tutkimuksissa, tai tutkimuksissa, joissa ylipäätään pyritään motivoimaan potilaita enemmän. IBS-tutkimuksissa taas vastaavaa ilmiöitä ei ole havaittu lainkaan. Ero voi osittain johtua kuitenkin tutkimusmallien eroista psykiatristen sairauksien ja IBS:n välillä. Lisäksi psykiatrisissa tutkimuksissa on havaittu suurempaa plasebovaikutusta Yhdysvalloissa tehdyissä tutkimuksissa kuin eurooppalaisissa, sekä suurempaa plasebovaikutusta teollisuuslähtöisissä tutkimuksissa kuin tutkijalähtöisissä. IBS-tutkimuksissa ei ole havaittu vastaavia eroja. Yhteinen piirre psykiatrisissa sairauksissa, toiminnallisissa vatsavaivoissa sekä kroonisissa tulehduksellisissa suolistosairauksissa on se, että mitä enemmän suunniteltuja tutkimuskäyntejä on, sitä suurempi on plasebovastetaso. (Enck ja Klosterhalfen 2020)

Flik ym. (2017) tekivät systemaattisen katsauksen plasebovaikutuksista IBS:n hoitoon käytetyissä psykologisissa interventioissa, kuten kognitiivisessa käyttäytymisterapiassa, stressinhallintaterapiassa sekä hypnoterapiassa. Tutkimuksia, joissa verrataan psykologista interventiota plasebohoitoon IBS:n hoidossa, on verrattain paljon, mutta vain 6 tutkimusta läpäisi katsauksen tiukat laatuvaatimukset. Näiden tutkimusten plasebovastetasot vaihtelivat 25–59 %:n välillä, ja plasebovastetasojen yhdistetty vakioitu keskiarvo oli 41,4 %. Tämä tulos on linjassa niiden tulosten kanssa, joita on saatu plasebovastetasoista IBS:n hoidossa käytetyistä farmakologisista terapioista, ravintokuidusta, sekä vaihtoehtohoidoista. (Flik ym. 2017) Dorn ym. (2007) keräsivät tietoa täydentävien ja vaihtoehtoisten IBS:n hoitomuotojen plasebovastetasoista. Meta-analyysissa oli mukana mm. probiootteja, prebiootteja, kiinalaisia yrttejä, piparminttua, ayurvedisiä yrttejä sekä melatoniinia tutkineita tutkimuksia. Plasebovastetasojen yhdistetty estimaatti oli 42,6 %. Tällaisia meta-analyyseja voidaan kuitenkin kritisoida siitä, että on hieman keinotekoista tehdä tällaista vertailua, sillä sekä täydentävät ja vaihtoehtoiset hoidot että plasebohoidot ovat luonteeltaan hyvin heterogeenisiä. (Dorn ym. 2007)

IBS:ään ja osin muihinkin toiminnallisiin vatsavaivoihin liittyen voidaan todeta, että tutkimuksissa harhan aiheuttama plasebo johtuu mm. subjektiivisista päätemuuttujista, jotka perustuvat potilaiden omaan raportointiin. Kim ym. (2012) liittävät esimerkiksi päätemuuttujana käytetyn ”riittävän lievityksen” kuvailemaansa ”pre-cebo” -vaikutukseen, joka liittyy odotuksiin. Ongelmallisina on myös pidetty dikotomisoituja päätemuuttujia, jolloin tutkittava luokitellaan joko vasteenantajaksi (eng. responder) tai ei-vasteenantajaksi (eng. non-responder). On siis vain vedettävä raja johonkin kohti näiden välille, jolloin vaihtelu äärimmäisten ja juuri rajoille jäävien vasteenantajien välillä jää huomiotta, ja potentiaalisia kliinisesti merkittäviä eroja voi jäädä piiloon. Dikotomisointi voi kuitenkin helpottaa esimerkiksi voimalaskelmia ja lääkkeen markkinointia. (Kim ym. 2012, Shah ja Pimentel 2014, Enck ja Klosterhalfen 2020)

Plasebovastetasot IBS:ssä voivat olla suurempia kuin muissa toiminnallisissa sairauksissa, mutta ne eivät kuitenkaan ole poikkeuksellisen suuria (Enck ja Klosterhalfen 2020). Plasebovastetasojen rajoittamiseksi RCT-tutkimuksissa on keinoina mm. objektiivisten mittareiden, kuten biomarkkereiden käyttö, sisäänajojakson käyttö voimakkaiden plasebovasteiden antajien identifioimiseksi,

lääkäri-potilassuhteen standardointi, interventioiden mahdollisimman vähäinen määrä sekä lähtötilanteen masennus- ja ahdistustilojen arviointi. Tutkimuksiin voidaan myös lisätä haara, joka ei saa minkäänlaista hoitoa. Plasebovaikutuksen vähentämiseen pyrkiviä keinoja ei kuitenkaan pidä soveltaa potilaiden hoitoon oikeassa elämässä, päinvastoin. (Shah ja Pimentel 2014, Enck ja Klosterhalfen 2020). Enckin ja Klosterhalfenin (2020) mukaan nykyiset käytännöt IBS:n RCT-tutkimuksissa minimoivat tuloksia sekoittavia plasebovaikutuksia aika hyvin.

# 4 Pohdinta

Lumeilmiöitä on tutkittu kahdella tavalla. Ensimmäinen tapa on tehdä RCT-tutkimus, joka suunnitellaan selvittämään nimenomaan plaseboa ja/tai noseboa ilmiönä, jolloin intervention mahdolliset fysiologiset vaikutukset ovat vain sivuroolissa. Tämä tapa näkyy tässä tutkielmassa urheiluravintolisien sekä ruokavaliotutkimuksen alueilla. Toinen tapa on tehdä meta-analyysi RCT-tutkimuksista, joissa tutkimuskohteena on ollut intervention fysiologiset tai psykologiset vaikutukset, ja keskittyä analyysissä tutkimaan ja pohtimaan interventioiden plasebovastetasoja sekä esimerkiksi odotuksiin ja sokkouttamiseen liittyviä harhan lähteitä. Tämä tapa korostuu tämän tutkielman osalta IBS-tutkimuksissa. Ensin mainittujen tyyppisiä tutkimuksia oli hyvin vaikeaa hakea systemaattisesti. Jälkimmäisen tyyppisiä tutkimuksia taas voisi olla suhteellisen helppo tehdä, jolloin saisimme lisättyä ymmärrystä ravitsemustieteen alalla vaikuttavista lumeilmiöistä. Etenkin ravintolisistä on runsaasti plasebokontrolloitua tutkimusta, joista löytyisi mahdollisesti materiaalia meta-analyyseihin.

Aika ajoin julkiseen keskusteluun nousevat vaihtoehtoiset hoitomuodot ja niiden mahdolliset vaikutusmekanismit. Vaihtoehtoisia hoitomuotoja ei ole hyväksytty lääketieteellisiksi hoitomenetelmiksi, koska niiden vaikutusmekanismia ei ole selitetty tieteellisesti, eikä niiden tehosta useinkaan ole tieteellistä näyttöä. Usein vaihtoehtoisten hoitomuotojen tehoaminen yksittäisillä ihmisillä kuitataankin pelkkänä plasebovaikutuksena. Viime aikoina eräs keskustelun herättäjä on ollut Free to Heal -menetelmä, jonka käyttäjät ovat raportoineet sosiaalisessa mediassa ja menetelmän kotisivuilla päässeensä eroon ruoka-aineallergiaoireistaan sekä monista muista oireistaan erilaisilla mielenhallinnan ja stressinhallinnan keinoilla (Nordin 2021). Kyseinen, paljonkin

julkisuutta saanut, keskustelu on myös osaltaan toiminut innoittajana tarkastella tässä tutkielmassa lumeilmiöitä nimenomaan ravitsemustieteellisestä näkökulmasta. Tätä tutkielmaa varten tehdyt kirjallisuushaut eivät tavoittaneet lainkaan ruoka-aineallergioihin liittyviä lumetutkimuksia. Jonkin verran plaseboa on kuitenkin käytetty kontrollina ainakin maapähkinäallergiaan liittyvissä tutkimuksissa (ks. esim. Fleischer ym. (2019)). Näissä tutkimuksissa kohteena oli kuitenkin jokin allergian lievitykseen tarkoitettu hoito, ei plasebo itsessään. Mielestäni ruoka-aineallergioita olisi aiheellista tutkia myös plasebo- ja nosebovaikutusten näkökulmasta, sillä allergioiden syitä ja syntymekanismeja ei edelleenkään tunneta täydellisesti, ja teorioita allergioiden määrän lisääntymisen syiksi viime vuosikymmenten aikana on useita (Sicherer ja Sampson 2018). Itse pohdin esimerkiksi sitä, voitaisiinko tapauksista, joissa vaihtoehtohoitoa saanut henkilö on selittämättömästi päässyt allergioistaan eroon, kirjoittaa kliinisiä tapausselosteita, mikäli henkilön allergiat on alun perin pystytty toteamaan testeillä. Tämä voisi tarjota lähtökohtia mahdollisille tuleville tutkimuksille.

Plasebovaikutusta voidaan lähestyä kahdesta hyvin vastakkaisesta näkökulmasta. Se voidaan joko pyrkiä minimoimaan, tai sitä voidaan hyödyntää, jopa pyrkiä maksimoimaan. Plasebovaikutusten, mukaan lukien plasebovasteen, minimoiminen on tärkeää silloin, kun halutaan selvittää jonkin intervention todellinen kliininen teho. Tutkimuksen ulkopuolella todellisessa elämässä taas plasebovasteen maksimoiminen voi tulla kyseeseen sellaisissa tapauksissa, joissa plasebon saaminen ei estä potilasta saamasta oikeaa hoitoa ja potilaalle itselleen sopii, että hän saa myös plasebohoitoa. Lu ja Chang (2011) jopa pitävät plasebotutkimuksen tavoitteena sitä, että plasebovaikutukset valjastetaan parantamaan IBS-potilaiden hyvinvointia. Hoivavaikutus voi ja saa myös olla aina mukana tukemassa oikean hoidon tehoamista.

Lumeilmiöitä käsitellään yleensä tutkijan tai lääkärin näkökulmasta, eikä tätä tutkielmaa tehdessä ole tullut vastaan mainintoja lumeilmiöiden merkityksestä ravitsemusterapeutin työssä. Joitain yleispäteviä ajatuksia voidaan kuitenkin esittää siitä, miten ravitsemusterapiassa voisi hyödyntää plasebovastetta. Louhiala ym. (2020) nostavat esille psykoterapiatutkimukseen ja terveysviestintään liittyvät termit validaatio (oikeuttaminen) ja invalidaatio (mitätöiminen). Lou-

hialan ym. (2020) mukaan ”validaatio tarkoittaa sitä, että toiselle henkilölle välitetään ymmärrystä ja hyväksyntää”. Kyse on viestinnästä, ei empatiasta. Validaation tavoitteena on, että potilaan kokemusta ei vähätellä, eikä kielteisiä tulkintoja tai katastrofitulkintoja vahvisteta. Vastaavasti invalidaatiossa ymmärryksen puutteen välittyminen potilaalle voi aiheuttaa nosebovasteita. (Louhiala ym. 2020) Tämän perusteella lumevasteiden esiintyminen on yksi syy siihen, miksi ravitsemusterapeuttien sekä muiden terveydenhuollon ammattilaisten koulutuksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaan kohtaamiseen terveyttä edistävällä tavalla.

Sekä plasebon käyttöön hoitomuotona että verrokkina tutkimuksissa liittyy joitakin eettisiä ongelmia. Lääkärin tai muun potilasta hoitavan ammattilaisen on suljettava pois kaikki muulla tavoin hoidettavissa olevat sairaudet ennen plasebohoidon määräämistä, jottei käy niin, että oikea sairaus jää hoitamatta oireiden lievityttyä plasebohoidolla. Plaseboverrokkia on eettisesti arveluttavaa käyttää sellaisten vakavien sairauksien tutkimuksissa, joissa potilaita ei voi jättää hoitamatta. Verrokkitutkimuksissa vaarana voi olla myös se, että plaseboryhmään kuuluvalla henkilöllä esiintyy vakavia nosebovasteita. Toki voidaan olettaa, että vakavien nosebovaikutusten vaara sisältyy ainakin teoriassa myös oikeisiin lääkkeisiin, mutta ainakaan tämän tutkielman tekemisessä vastaan ei tullut pohdintaa erityisesti tästä näkökulmasta.

Eräs kiinnostava tutkimuskohde lumetutkimuksen kentällä on digitaalinen plasebo. Sillä viitataan plasebovaikutukseen, jota on nähty mobiililaitteilla tehdyissä interventioissa. Esimerkiksi oma älypuhelin voi olla tutkittavalle todella tärkeä ja mieluisa esine, mikä voi vaikuttaa tutkittavan odotuksiin interventiota kohtaan. (Torous ja Firth 2016) Viime aikoina ravitsemustieteenkin alalla on ryhdytty enenevissä määrin hyödyntämään mobiililaitteita interventioissa, ja mielestäni digitaalisen plasebon mahdollinen vaikutus olisi aiheellista tiedostaa. Muita ravitsemustieteellisiä näkökulmia tulevaan plasebotutkimukseen ovat makuaistiin sekä nälän ja kylläisyyden tunteisiin liittyvät tutkimukset, joita on myös vireillä (SIPS 2019).

Kuten tutkielmassa on useita kertoja tullut esille, lumeilmiöiden analysointia vaikeuttaa eri tutkijoiden tavat määritellä plasebon käsite ja siihen liittyvät osat. Paremman plasebokatsauksen kirjoittaminen vaatisi tarkempaa käsiteanalyysiä, joka sekä helpottaisi kirjallisuushakujen tekemistä

että tekisi ilmiön käsittelystä loogisempaa. Eräs huomioni herättänyt seikka oli esimerkiksi se, että osa tutkijoista, kuten Shabir ym. (2019) erottivat psykologiset vaikutukset ja plasebovaikutukset selkeästi toisistaan, vaikka moni muu tutkija olisi mahdollisesti sisällyttänyt psykologisetkin vaikutukset plaseboon. Huomionarvoista oli myös se, että käyttämällä kirjallisuushauissa placebo-sanan rinnalla expectancies-sanaa olisi löytänyt paljonkin kofeiiniin liittyviä tutkimuksia. Tämä yllätti, sillä joitakin katsauksia lukemalla saa sen käsityksen, että plasebon tutkimuskentällä vasta arvellaan odotusten olevan plasebovasteiden taustalla, eikä odotuksia niinkään arvioida omana, erillisenä ilmiönään. Shabir ym. (2019) taas liitti odotukset selkeästi psykologisten vaikutusten, ei plasebovaikutusten alle.

# 5 Johtopäätökset

Plasebovaikutus tarkoittaa kliinisten oireiden paranemista tai hyötyvaikutuksia, jotka johtuvat taudin luonnollisesta kulusta, harhasta tai kehon antamasta plasebovasteesta. Plasebovaikutuksen tuntemattomampi kääntöpuoli on nosebovaikutus, joka viittaa oireiden pahenemiseen tai haittavaikutuksiin. Plasebovastetta pidetään kehon vasteena hoitotapahtumaan ja sen kontekstiin, eikä niinkään varsinaiseen hoitoon tai lääkkeeseen. Sen vuoksi kansainvälinen termi ”placebo”, sekä suomenkielinen termi ”lume” ovat saaneet kritiikkiä harhaanjohtavuudestaan ja epäselkeydestään. Termien tilalle on ehdotettu termejä, jotka viittaisivat selkeämmin kontekstin aiheuttamaan vasteeseen.

Lumeilmiöiden pääasiallisina aiheuttajina pidetään odotuksia sekä klassista ehdollistumista. Lumeilmiöiden fysiologisista tapahtumaketjuista on tehty tutkimustulosten perusteella jo suhteellisen tarkkojakin malleja neurokemian tasolla, mutta lumeilmiöiden ilmenemisestä esimerkiksi eri ikäisillä ja eri sukupuolten edustajilla on ristiriitaista ja puutteellista tietoa. Korkeat plasebovastetasot ovat yhteydessä pidempään tutkimuksen kestoon, tutkimus- tai hoitokertojen suurempaan määrään sekä hyvään potilas-lääkärisuhteeseen. Lisäksi plasebovaikutukseen vaikuttavat mm. lääkkeen koko, väri, annostus, antotapa ja -tiheys sekä sairaus, johon lääke annetaan.

Ravitsemukseen liittyviä näkökulmia lumetutkimuksen kentällä ovat esimerkiksi ravintolisien, plasebon ja suorituskyvyn yhteys. Odotuksilla näyttäisi olevan olennainen rooli urheilijoiden plasebovastetasoissa ravintolisätutkimuksissa. Odotukset korostuvat myös toiminnallisten vatsavaivojen epätavallisen korkeina nähtyjä plasebovastetasoja tutkineissa tutkimuksissa. Ravitsemustieteelliset näkökulmat lumetutkimuksen alalla ovat niin uusia, että kiinnostavia potentiaalisia tutkimuskohteita on paljon niin tutkimusverrokkitasolla, arjen vaikutusten tasolla kuin taustasyidenkin tasolla.

Plasebotutkimuksesta nousi esille joitakin näkökulmia plaseboverrokkitutkimusten järkevään toteuttamiseen. Tutkittavien epävarmuus saamansa intervention suhteen voi lisätä vaihtelua tuloksissa, minkä aiheuttamia ongelmia voidaan vähentää käyttämällä suurta määrää tutkittavia, sekä vaihtovuoroasetelmaa. Muita ohjeita plaseboverrokkitutkimuksen rakentamiselle ovat esimerkiksi subjektiivisten mittareiden ja päätetapahtumien välttäminen sekä sisäänajojaksojen käyttö. Tutkijoiden tulisi myös tarkastella tutkimusaihettaan kriittisesti siltä kannalta, kuinka todennäköistä sokkouttamisen epäonnistuminen on, ja mikäli epäonnistuminen on mahdollista, keinoja sokkouttamisen onnistumisen kontrolloimiseksi tulisi käyttää.

Potilaiden hoitamiseksi kliinisessä työssä tulisi arvioida plasebovasteiden hyödyntämistä, eettiset näkökulmat huomioiden. Keinoja tähän ovat mm. potilas-hoitajasuhteen vahvistaminen sekä hoitokäyntien määrän lisääminen. Tutkimustietoa tältä alueelta tarvitaan lisää.

## Lähteet

Beedie CJ, Stuart EM, Coleman DA, Foad AJ. Placebo effects of caffeine on cycling performance. Med Sci Sports Exerc 2006;38:2159-2164.

Bernstein MH, Locher C, Stewart-Ferrer S ym. Primary care providers' use of and attitudes towards placebos: An exploratory focus group study with US physicians. British journal of health psychology; Br J Health Psychol 2020;25:596-614.

Brietzke C, Asano RY, De Russi de Lima, Felipe ym. Caffeine effects on VO 2max test outcomes investigated by a placebo perceived-as-caffeine design. Nutr Health 2017;23:231.

Clark VR, Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. Placebo effect of carbohydrate feedings during a forty kilometer cycling time trial. Med Sci Sports Exerc 2000;32:1642-1647.

Crum AJ, Phillips DJ, Goyer JP, Akinola M, Higgins ET. Transforming Water: Social Influence Moderates Psychological, Physiological, and Functional Response to a Placebo Product. PloS one; PLoS One 2016;11:e0167121.

de la Vega R, Alberti S, Ruíz-Barquín R, Soós I, Szabo A. Induced beliefs about a fictive energy drink influences 200-m sprint performance. European journal of sport science; Eur J Sport Sci 2017;17:1084-1089.

Dodd S, PhD., Dean OM, PhD., Vian J, PhD., Berk M, PhD. A Review of the Theoretical and Biological Understanding of the Nocebo and Placebo Phenomena. Clin Ther 2017;39:469-476.

Dorn SD, Kaptchuk TJ, Park JB ym. A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology and motility. 2007;19:630-637.

Enck P, Klosterhalfen S. Placebo Responses and Placebo Effects in Functional Gastrointestinal Disorders. Frontiers in psychiatry. 2020;11:797.

Enck P, Klosterhalfen S, Weimer K. Unsolved, Forgotten, and Ignored Features of the Placebo Response in Medicine. Clin Ther 2017;39:458-468.

Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G ym. Effect of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Ingestion Among Children With Peanut Allergy: The PEPITES Randomized Clinical Trial. JAMA : 2019;321:946-955.

Flik CE, Bakker L, Laan W, van Rood Y,R., Smout, André J. P. M., de Wit N,J. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. World journal of gastroenterology 2017;23:2223-2233.

Hillilä M. Toiminnalliset vatsavaivat. Duodecim 2009;125:1279-1284.

Hillilä M, Färkkilä M. Ärtyvän suolen oireyhtymän lääkehoito. Duodecim 2004;120:2453-2458.

Hurst P, Foad A, Coleman D, Beedie C. Athletes Intending to Use Sports Supplements Are More Likely to Respond to a Placebo. Med Sci Sports Exerc 2017;49:1877-1883.

Kim SE, Kubomoto S, Chua K, Amichai MM, Pimentel M. "Pre-cebo": an unrecognized issue in the interpretation of adequate relief during irritable bowel syndrome drug trials. Journal of clinical gastroenterology. 2012;46:686-690.

Louhiala P, Kalso E. Plasebon monet kasvot. Suomen Lääkärilehti 2014;69:2979-2982.

Louhiala P, Pekkanen J, Elovainio M, Sainio M. Nosebon monet kasvot. Duodecim 2020;136:1333-1338.

Lu C, Chang F. Placebo effect in patients with irritable bowel syndrome: Placebo in IBS. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:116-118.

Lyra A, Hillilä M, Huttunen T ym. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World journal of gastroenterology : WJG; World Journal of Gastroenterology 2016;22:10631-10642.

Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H, Papadopoulou A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. Acta Paediatr 2017;106:1857-1862.

Nordin M. Free to Heal® FI. 2021. https://www.freetoheal.org/suomi (luettu 21.4. 2021).

Panayotov VS. Studying a Possible Placebo Effect of an Imaginary Low-Calorie Diet. Frontiers in psychiatry 2019;10:550.

Puustinen R, Louhiala P. Onko plasebo lumetta? Duodecim 2002;118:729-732.

Saunders B, Oliveira LF, Silva RP ym. Placebo in sports nutrition: a proof-of-principle study involving caffeine supplementation. Scand J Med Sci Sports 2017;27:1240-1247.

Shabir A, Hooton A, Spencer G ym. The Influence of Caffeine Expectancies on Simulated Soccer Performance in Recreational Individuals. Nutrients 2019;11:2289.

Shah E, Pimentel M. Placebo effect in clinical trial design for irritable bowel syndrome. Journal of neurogastroenterology and motility. 2014;20:163-170.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018;141:41-58.

SIPS. 2nd official SIPS conference on placebo studies, Program & Abstract book. Leiden, the Netherlands: Society for interdisciplinary placebo studies 2019.

Sölle A, Bartholomäus T, Worm M, Klinger R. How to Psychologically Minimize Scratching Impulses: Benefits of Placebo Effects on Itching Using Classical Conditioning and Expectancy. Zeitschrift für Psychologie 2014;222:140-147.

Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. The challenges of control groups, placebos and blinding in clinical trials of dietary interventions. Proceedings of the Nutrition Society. 2017;76:203-212.

Testa M, Rossettini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. Man Ther 2016;24:65-74.

Theysohn N, Schmid J, Icenhour A ym. Are there sex differences in placebo analgesia during visceral pain processing? A fMRI study in healthy subjects. Neurogastroenterol Motil 2014;26:1743-1753.

Torous J, Firth J. The digital placebo effect: mobile mental health meets clinical psychiatry. The Lancet.Psychiatry; Lancet Psychiatry 2016;3:100-102.

Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. Pain 2009;145:36-44.