

Fysiologie van het placebo-effect

Onder biomedische onderzoekers en geneeskundigen heeft het placebo-effect vooral verwondering gewekt. Een klassiek voorbeeld is het toedienen van een onwerkzaam middel aan een groep patiënten met pijn. We weten dat zo'n tien tot misschien wel dertig procent van de groep behaaglijke verlichting van de pijn zal rapporteren.

Het placebo-effect treedt in deze setting op bij de subjectieve gewaarwording van pijn. De ernst van een pijnervaring is niet of nauwelijks objectief vast te stellen. De oncontroleerbare geestestoestand van de patiënt speelt een belangrijke modulerende rol op de pijnbeleving. Het is een algemeen bekende (zelf)waarneming dat bij bezorgdheid en angst de pijn van dezelfde verwonding of kwaal heviger wordt ervaren dan in ontspannen toestand. De angst voor de tandarts kan de kiespijn verheviggen, maar de vreugde van een bevalling kan de pijn verdringen. En in deze alledaagse waarnemingen is al het eerste puzzelstukje te vinden dat leidt naar een rationele verklaring van het placebo-effect.

Wetenschappelijke navorsingen hebben ons veel geleerd over de pijngewaarwording. Pijn heeft een fysieke component in de geprikkelde zenuwbanen. Maar pijn heeft ook een psychologische component die de waarneming en interpretatie van de pijn beïnvloedt. Specifieke pijnzenuwen worden geprikkeld door mechanische manipulatie en chemische stoffen. De geknelde vinger en de pijnlijke 'hitte'-ervaring bij het nuttigen van rode peper illustreren dit. Beknelde, kapotte of chemisch geprikkelde zenuwen spelen een rol bij de pijn waarvoor de patiënt de dokter

raadpleegt. De chemische prikkeling ontstaat door de ontstekingsprocessen die in een gewond of ziek lichaam ontstaan. Zogenaamde ‘mestcellen’ die in alle lichaamsweefsels aanwezig zijn, scheiden bij onraad stoffen uit die pijnzenuwen activeren, net zoals rode pepers de ‘hitte’-zenuwen in de mondholte prikkelen. De geactiveerde pijnzenuwen brengen de signalen uiteindelijk over naar een centrale structuur in de hersenen, de thalamus, en via dit station naar de hersenschors alwaar de aard, ernst, duur en lokalisatie van de pijn bewust worden gemaakt. Vanuit alle delen van het lichaam lopen er pijnbanen naar de thalamus, een verbindingstation dat diep en laag in de hersenen is gelegen.

De intensiteit waarmee die pijnbanen hun signalen op de hersenen afvuren wordt dus gemoduleerd. Soms wordt die intensiteit verhoogd en wordt pijn heviger ervaren, soms verlaagd en wordt er nauwelijks of geen pijn ervaren. Normale of verhoogde pijnbeleving dwingt de patiënt nadrukkelijk aandacht te besteden aan de wond of het letsel. Een brandwond bijvoorbeeld geeft ook spontane pijn in de onbeschadigde huid rondom de wond. Hierdoor zal de patiënt extra voorzichtig zijn met het gekwetste en beschadigde lichaamsdeel. Als dat mechanisme niet goed werkt, zoals bij leprapatiënten of diabetespatiënten, kunnen lichaamsdelen in de loop van het leven verloren gaan. Maar soms moet pijn genegeerd worden en het verzorgen van wonden uitgesteld. In onze evolutie hebben onze voorouders niet zelden oog in oog gestaan met ‘predatoren’ (letterlijk: roofdieren) en moesten zij gevechten op leven en dood aangaan. Het onderdrukken van pijn in dergelijke extreme noodsituaties levert dan een groot overlevingsvoordeel op. Moderne mensen hebben dit vermogen behouden.

In levensbedreigende noodsituaties schakelen de hersenen de zogenaamde ‘opiaat-zenuwbanen’ aan. Deze banen worden ook geprikkeld door stoffen uit de papaverplant, opiaten genaamd, met morfine en heroïne als belangrijkste voorbeelden. Morfine en heroïne lijken door stom toeval

qua structuur zeer sterk op de stoffen die het zenuwstelsel zelf maakt: de endogene morfinen, kortweg endorfinen. Endorfinen onderbreken de pijnbanen naar de thalamus. De centrale pijnonderdrukkende endorfinebanen zorgen er dus voor dat de pijngewaarwording vrijwel geheel wegvalt. Kortom, we weten dat pijn gemoduleerd kan worden, dat wil zeggen versterkt of verzwakt (door endorfinen) al naar gelang de situatie. Maar dat pijn ook merkbaar verzwakt kan worden in een relatief veilige omgeving zoals een ziekbed is iets waarmee maar weinig onderzoekers rekening hadden gehouden.

Het placebo-effect heeft de manier waarop biomedische onderzoekers de werkzaamheid van nieuwe medicamenten vaststellen sterk beïnvloed. Als de werkzaamheid van een nieuwe pijnstiller moet worden onderzocht, dan kan men niet volstaan met deze voor te schrijven aan een groep pijnlijders. Want het placebo-effect voorspelt dat 20-30% van deze groep verlichting zal rapporteren ook als er helemaal geen werkzame stof wordt gegeven. De onderzoekers moeten de groep pijnlijders minimaal in tweeën splitsen. De ene groep krijgt dan een onwerkzaam pilletje (placebo genaamd) en de andere groep een identiek ogend pilletje met daarin wel een werkzame stof.

Daarmee is de kous nog niet af. Want als de pijnlijders weten in welke groep zij zitten kan er een zelfvervullend-profetie-effect ontstaan. De opgetogenheid te weten dat je de werkzame stof krijgt leidt op zich al tot verlichting van de pijn. Omgekeerd kan de teleurstelling te weten dat je een 'neppil' krijgt de klachten verergeren. De patiënten mogen dan ook niet weten wie in welke groep zit. Maar ook de onderzoekers niet (dubbelblinde opzet). Want voorkennis leidt tot bevooroordeelde waarnemingen aan de patiënten. Tenslotte moet het lot bepalen wie van de patiënten in welke groep terecht komt. Onwillekeurig hebben onderzoekers de neiging om de pijnlijders die naar hun oordeel het meeste mogen verwachten van het nieuwe medicament in de groep te zetten die het werkzame stofje krijgt zodat de

resultaten zo gunstig mogelijk uitkomen. Door het lot te laten bepalen wie in welke groep komt, en tevens zowel patiënt als onderzoeker onwetend te laten over wie wat krijgt, wordt beïnvloeding van de resultaten geminimaliseerd, in theorie zelfs geëlimineerd. Deze arbeidsintensieve en tijdrovende procedure heet een ‘gerandomiseerde, dubbelblinde proefopzet’. Uiteraard zijn er een of meer onderzoekers die bijhouden hoe de verdeling is gemaakt en wie wat krijgt, maar deze onderzoekers zijn niet betrokken bij de behandeling. Het nieuwe middel wordt pas dan als gunstig aangemerkt als het (veel) meer dan 20-30% van de pijnlijders soelaas biedt. Soms wordt de groep pijnlijders in drieën gedeeld. De eerste groep krijgt geen behandeling, de tweede groep het placebo, en de derde groep het nieuwe medicament. Op deze wijze kan een nog gedetailleerder beeld gekregen worden van de werking van een nieuwe stof, want het spontane beloop van de ziekte en/of pijnbeleving wordt gemeten in de onbehandelde groep.

Het placebo-effect fascineert dus. Zonder dat er werkzame stof aanwezig is, sorteert het medicament toch effect en niet zo’n klein beetje ook. De wens dat de pil verlichting brengt is de vader van een gedachte. En die gedachte in de geest materialiseert in het brein in moleculen die zenuwcellen anders doen functioneren. Het placebo-effect wordt dan ook met groeiende belangstelling onderzocht.

VERSCHIJNINGSVORMEN VAN HET PLACEBO-EFFECT

‘U krijgt van mij een pijnstiller’. De dokter denkt aan een medicament dat de chemische prikkeling van pijnzenuwen remt of aan een medicament dat de pijnbanen naar de thalamus onderbreekt. Onder de eerste groep valt bijvoorbeeld aspirine, een ontstekingsremmend medicament dat pijnstillend werkt en ook koorts verlaagt. De groep geneesmiddelen waartoe aspirine behoort wordt ook wel ‘non-steroidal anti-inflammatory drugs’ genoemd, afge-

kort met NSAID's. Onder de tweede groep vallen opiaten, van morfine afgeleide stoffen die veel krachtiger werken dan aspirine. De dokter denkt aan de diverse biochemische interacties en aan het werkingsmechanisme van de pijnstillende stoffen, de patiënt denkt maar aan één ding: verlost te worden van de pijn.

Colloca en Benedetti beschrijven in hun fraaie overzichtsartikel de uitkomsten van twee opmerkelijke experimenten waarbij de patiënten wel of niet worden geïnformeerd over de toediening van de pijnstillers.¹ In de eerste serie blijft het pijnstillende effect van de NSAID geheel uit bij de niet-geïnformeerde groep. In de tweede serie rapporteert de niet-geïnformeerde groep een vol uur later dan de geïnformeerde groep de pijnstilling van het opiaat. Hier is sprake van een ingewikkeld placebo-effect. Nu is er na toediening van werkzame stoffen geen of pas een laat effect, tenzij de toediening gepaard gaat met de mededeling van de dokter. Als dat laatste het geval is treedt er pijnstilling op en wel vrijwel direct na toediening.

'U krijgt van mij een nieuwe pijnstillers of een onwerkzame stof, dat kan ik u niet zeggen'. De dokter geeft zijn behandeling in het kader van een gerandomiseerde, dubbelblinde proefopzet, zoals gezegd de gouden standaard waarmee de effectiviteit van een werkzame stof wordt getest tegen een onwerkzame stof. De patiënt weet niet in welke groep het lot hem of haar heeft doen terechtkomen. Is het de groep die niet behandeld wordt, de placebogroep of juist de groep die het nieuwe medicament krijgt? De meeste patiënten hopen vurig dat zij zijn ingedeeld bij de groep die het nieuwe middel krijgt, het moderne veelbelovende middel waarover de dokter zo enthousiast heeft gesproken.

Colloca en Benedetti vervolgen hun overzichtsartikel met de uitkomsten van een zeer opmerkelijke gerandomiseerde, dubbelblinde proefopzet. De onbehandelde groep rapporteerde geen, de placebogroep een matige en de groep die het nieuwe medicament kreeg een forse pijn-

reductie. Een bekend resultaat met een verheugende uitkomst voor de fabrikant van het nieuwe middel. De proefopzet voorzag echter ook in een vierde groep die ook dezelfde werkzame stof kreeg, maar zonder dat de patiënten dit wisten! In deze groep was de pijnreductie echter verwaarloosbaar. Het handelde hier om de stof proglumide, een cholecystokinine (CCK)-antagonist. CCK is een stof die in de hersenen zenuwen prikkelt. De zenuwen die door CCK geprikkeld worden, brengen bij mensen de emotie van bezorgdheid en angst teweeg en verhogen de pijnbeleving. Deze proefopzet laat dus een nog ingewikkelder placebo-effect zien dat zich op het eerste gezicht lastig laat samenvatten in herkenbare taal, omdat de wetten van de geneeskundeloga hier overtreden lijken.

NAAR EEN LOGISCHE EN FYSIOLOGISCHE VERKLARING VAN HET PLACEBO-EFFECT

In 2001 publiceerden De la Fuente-Fernandez en collega's in het gezaghebbende wetenschappelijk tijdschrift *Science* een serie proeven met parkinsonpatiënten dat een eerste hint opleverde voor de opheldering van het placebo-effect. In de hersenen van mensen bevinden zich de zogenaamde 'basale kernen', ophopingen van zenuwcellen in de basis van het brein.² Deze basale kernen dragen onder meer bij aan het normale bewegingspatroon, hetgeen gestoord is bij parkinsonpatiënten. In het bijzonder produceren de basale kernen van deze patiënten te weinig dopamine. Dopamine is een stof die de hersenzenuwen prikkelt. Sommige zenuwcellen die door dopamine worden geprikkeld, helpen bij een soepele uitvoering van bewegingen. Parkinsonpatiënten zijn opmerkelijk vatbaar zijn voor het placebo-effect.

De la Fuente-Fernandez en collega's vonden nu dat de zieke basale kernen van parkinsonpatiënten toch nog dopamine uitscheidde als er een sterke positieve verwachting werd gewekt. Die dopamine verminderde de parkinsonklachten! Dus een positieve verwachting leidt tot de uit-

scheiding van dopamine in de hersenen. In 2008 toonden Scott en collega's aan dat, naast dopaminerge banen, ook centrale pijnonderdrukkende, endorfine-gereguleerde banen worden geactiveerd.³ Dit type onderzoek slaat de brug tussen de immateriële verwachting die leeft in de geest en de materiële veranderingen die optreden in het brein en die voor analgesie kunnen zorgen.

Een positieve verwachting is vermoedelijk niet de enige prikkel voor het placebo-effect. Associatief leren lijkt een tweede.⁴ De medische literatuur documenteert een fors aantal combinaties van natuurlijke en onnatuurlijke prikkels die na herhaalde gepaarde toediening een natuurlijke respons opleveren op de onnatuurlijke prikkel. Klassiek is het speekselen van Pavlovs hond op een geluidstoon. In de trainingsfase had de hond voedsel (de natuurlijke prikkel) en de geluidstoon (de onnatuurlijke prikkel) tegelijkertijd aangeboden gekregen. Als na voltooiing van de trainingsfase alleen de geluidstoon wordt gepresenteerd gaat de hond speekselen. Dit proces heet conditioneren.

Ader en Cohen lieten zien dat ratten fataal immuno-incompetent werden na het proeven van sacharine, een ongevaarlijke zoetstof.⁵ Maar in de trainingsfase was sacharine consequent gecombineerd met cyclosporine, een krachtig geneesmiddel dat de immunologische afweer sterk onderdrukt. (Cyclosporine wordt in de geneeskunde gebruikt bij orgaantransplantaties om het afstoten van een nieuw orgaan door het immunologische systeem te voorkomen.) Als na voltooiing van de trainingsfase de ratten sacharine proefden, raakte hun afweer opnieuw sterk geremd, met als gevolg dat zij stierven aan infecties die voor gezonde ratten ongevaarlijk zijn. Conditionering van het immuunapparaat inclusief allergieën is anno 2011 bij mensen overtuigend aangetoond. Thans is het bewijsmateriaal aangevuld met conditionering van hormonale effecten.⁴

Wat heeft conditionering te maken met het placebo-effect? Welnu, in deze visie veroorzaken toegediende place-

bo's een natuurlijke respons, omdat zij in een trainingsfase zijn aangeboden met werkzame, natuurlijke prikkels. Bij pijnstilling valt te denken aan het ritueel dat voorafgaat aan het toedienen van de pijnstillers, gecombineerd met verlichting van de pijn. Na de trainingsfase zal het ritueel alleen pijnstilling geven. Te denken valt hierbij aan het ritueel dat voorafgaat aan het injecteren van een pijnstiller. Het klaarleggen van de materialen, de ruimte waarin het gebeurt, de standaard tekst van de dokter, enzovoort. Na de trainingsfase is alleen al de aanblik van de ruimte, de materialen of het aanhoren van de tekst van de dokter voldoende om pijnstilling te geven, dus zonder dat het medicament daadwerkelijk geïnjecteerd is.

Dat het placebo-effect ook ongunstig kan werken, blijkt uit de ervaringen van patiënten die medicamenten kregen toegediend waarvan zij misselijk werden. Dikwijls is alleen al de aanblik van het medicament of het betreden van de ruimte waarin het medicament is toegediend voldoende om de misselijkheid weer op te roepen. Het ongunstig werkend placebo wordt ook wel 'nocebo' genoemd.

NAAR EEN GEÏNTEGREERDE LOGISCHE VERKLARING VAN HET PLACEBO-EFFECT

Colloca en Benedetti beschrijven het opkomende concept rondom de verklaring van het placebo-effect. Een pijnstillend middel beïnvloedt het stoffelijke lichaam (NSAID's, opiaten, enzovoort). Maar de verwachting die tegelijkertijd wordt gewekt in de geest, activeert het brein. De aangeschakelde 'verwachtingsbanen' beïnvloeden eveneens de pijn. De eerder genoemde gerandomiseerde, dubbelblinde proefopzet om het effect van de pijnstiller proglumide te onderzoeken, licht een tipje van de sluier van de aard van deze 'verwachtingsbanen' op. Mogelijk is CCK een stof die de zenuwen in die keten prikkelt. Die keten leidt uiteindelijk naar activering van de dopaminerge en opioïde banen. Want de CCK-antagonist proglumide is alleen maar werk-

zaam in een setting waarbij er een verwachting is gewekt en dus de ‘verwachtingsbaan aangeschakeld’.

En tenslotte is het mogelijk dat de patiënt geconditioneerd geraakt is. De aandacht van een professionele dokter die handelend optrad is herhaaldelijk gepaard geweest met verlichting van de klachten. Door het associëren van de pijnverlichting met de handelingen van de dokter is op den duur het geven van de pijnstillers niet meer nodig voor pijnbestrijding. De patiënt is geconditioneerd geraakt op de handelingen van de dokter.

NOTEN

- 1 L. Colloca, F. Benedetti, Placebos and painkiller: is mind as real as matter?, in: *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2005), p. 545-52.
- 2 R. de la Fuente-Fernández, T.J. Ruth, V. Sossi, M. Schulzer, D.B. Calne, A.J. Stoessl, Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease, in: *Science* 293(2001), p. 1164-6.
- 3 D.J. Scott, C.S. Stohler, C.M. Egnatuk, H. Wang, R.A. Koeppe, J.K. Zubieta, Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses, in: *Archives of General Psychiatry* 65(2008), p. 220-31.
- 4 P. Enck, F. Benedetti, M. Schedlowski, New insights in the placebo and nocebo responses, in: *Neuron* 59(2008), p. 195-206.
- 5 R. Ader, N. Cohen, Behaviorally conditioned immunosuppression, in: *Psychosomatic Medicine* 37(1975), p. 333-40.