

Stille krachten in de geneeskunde: de rol van communicatie bij placebo-effecten

De geschiedenis van de geneeskunde zit vol anekdotes. Een beroemd voorbeeld in de placeboliteratuur betreft Henry Knowles Beecher, de beroemde anesthesioloog uit Boston die tijdens de Tweede Wereldoorlog in Europa en Noord-Afrika werkte. Het verhaal gaat over een hachelijke situatie in een veldhospitaal bij een bruggenhoofd bij Anzio (Italië), waar Beecher narcose moest geven. Terwijl de morfine oprakte, bleven de gewonde militairen binnenkomen. Omdat er geen morfine meer was en een van de verpleegsters het lijden van de gewonde militairen niet langer kon aanzien, besloot zij een injectie met een zoutoplossing toe te dienen. Ze vertelde de patiënten daarbij dat ze een krachtige pijnstillertje kregen. Tot ieders verbazing bleken de militairen de operatie zonder enige verdoving en zonder al te veel pijn te kunnen ondergaan. Beecher vond dit een dermate bijzonder verschijnsel dat hij na de oorlog besloot dit tot het onderwerp van zijn wetenschappelijke werk te maken. In 1955 schreef hij een artikel in het tijdschrift van de American Medical Association (*JAMA*) met de titel 'The powerful placebo', waarin hij op basis van een review van vijftien gepubliceerde interventiestudies concludeerde dat '35 procent van het succes van een geneesmiddel of arts kan worden toegeschreven aan de verwachting die de patiënt van het gewenste resultaat heeft, oftewel de placeborespons'.¹

Dit artikel, dat meer dan duizend keer is geciteerd, is ondanks latere kritiek op de toegepaste methodologie een van de meest aangehaalde publicaties in de placebolitera-

tuur.² Op het moment van publicatie baarde het stuk veel opzien, omdat erin werd aangetoond dat de resultaten van veel klinisch onderzoek ten onrechte werden toegeschreven aan specifieke interventies (meestal geneesmiddelen), terwijl deze in feite werden veroorzaakt door factoren die losstonden van de medische behandeling, samengevat onder de term ‘placeborespons’. In theorie had de wetenschap op twee verschillende manieren op deze ontdekking kunnen reageren: (1) door de logische vraag te stellen – als de patiënt blijkbaar niet door de therapeutische interventie wordt genezen – wat dan wél de oorzaak van de genezing van de patiënt is, en dat onderwerp van studie te maken, of (2) door een meer methodologische benadering te kiezen waarbij de afleidende placebo-effecten worden gecontroleerd, zodat een zuiverder beeld verkregen wordt van de werkelijke effecten van de experimentele medische interventie zelf. Beide benaderingen zouden zowel wetenschappelijk uitdagend als klinisch relevant zijn geweest.

Enmaal op dit beslissende punt aanbeland en gegeven zijn fascinatie met het placebofenomeen, had Beecher voor de eerste benadering kunnen kiezen. Toch koos hij voor de tweede, en veel klinisch onderzoekers volgden zijn voorbeeld. Zo werd hij een van de stuwende krachten achter de zogenaamde randomized clinical trial (RCT), het dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch vergelijkend onderzoek, het methodologisch antwoord op de ontdekking van placebo-effecten in medisch onderzoek.² De RCT zou spoedig de gulden standaard voor klinisch interventieonderzoek worden en een solide basis leggen voor het zich snel ontwikkelende model van evidence-based medicine. Sindsdien heeft klinisch onderzoek zich voltrokken op basis van RCT’s, waarbij placebo-effecten onder controle worden gehouden en tegelijkertijd wordt vermeden deze serieuze aandacht te geven. Placebo-effecten worden door klinisch onderzoekers genegeerd of tenminste als hinderlijk ervaren.³

Desondanks blijft het knagen. Zoals we later meer in detail zullen beschrijven, is er voldoende literatuur voorhanden waarin wordt aangetoond dat placebo-effecten wel degelijk bestaan en vaak aanzienlijk zijn.^{4,5} Binnen het genezingsproces treden, los van de gegeven medische behandeling en het natuurlijk beloop van de ziekte, allerlei niet-specifieke therapeutische effecten op.⁶

Artsen zijn zich door de eeuwen heen ook altijd bewust geweest van het feit dat patiënten baat hadden bij een medisch consult, zelfs wanneer er geen sprake was van een effectieve medische behandeling.⁷ De intrigerende vraag dringt zich dan ook op waarom we een verschijnsel zouden willen negeren dat evidente gezondheidseffecten kan genereren. Het lijkt logischer om juist een massieve onderzoeksinspanning te richten op de mechanismen die ten grondslag liggen aan de gezondheidseffecten die los van of in aanvulling op de medische behandeling tot stand komen.⁸

In deze bijdrage aan een bundel over het placebo willen we laten zien dat het de moeite waard is om de mechanismen achter het placebo-effect te analyseren om zo een verklaring te vinden voor de wijze waarop de gerapporteerde gezondheidseffecten tot stand worden gebracht. Kennis van die mechanismen zal ons in de toekomst in staat stellen om de klinische praktijk doeltreffender te maken door op wetenschappelijk verantwoorde wijze (evidence-based) de altijd al aanwezige placebo-effecten te maximaliseren ten bate van de patiënt. We richten ons vooral op de rol van communicatie in placebo-effecten, enerzijds omdat in correlatiestudies al een positieve relatie is aangetoond tussen bepaalde vormen van (met name affectieve) communicatie en diverse uitkomstmaten bij de patiënt, en anderzijds omdat communicatie effectief onderwezen kan worden in de medische opleiding en nascholing,⁹ wat de latere implementatie van de onderzoeksresultaten ten goede kan komen.

Placebo is Latijn voor ‘ik zal behagen’, wat op het eerste gezicht een positieve connotatie heeft. De behagende aspecten van het placeboconcept kwamen al tot uiting in de definitie van ‘placebo’ toen het concept in 1811 voor het eerst in Hoopers *Medical Directory* werd geïntroduceerd: ‘een bijnaam voor een geneesmiddel dat meer wordt toegediend om de patiënt te behagen dan om de patiënt baat te bieden’. Merk op dat ‘behagen’ in deze definitie tegenover ‘baat’ wordt geplaatst, waarmee wordt gesuggereerd dat er een inherente discrepantie bestaat tussen de patiënt behagen en hem of haar baat bieden. Daarnaast verwijst de definitie naar een doelbewuste handeling van de arts. Alles bij elkaar genomen hebben deze kenmerken het placeboconcept verdacht gemaakt binnen de geneeskunde, zoals al aan het begin van de vorige eeuw is beschreven in de *Journal of the American Medical Association (JAMA)*: ‘Mijn ervaring is dat de onderlegde arts die weet dat slechts enkelen van zijn patiënten baat hebben bij medicijnen net zo veel recepten uitschrijft als de onwetende arts die alles gelooft wat hij in de farmacopee leest en wat de verkoper van kwakzalversmiddeltjes hem wijsmaakt. Het enige verschil is dat de onderlegde arts zijn geneesmiddelen geeft als placebo’s. Naar mijn mening wordt door de placebogewoonte waarbij middelen worden gegeven aan iedereen die in de farmacologische werking ervan gelooft (...) het vertrouwen van de patiënt in de arts aangetast, want elke placebo is een leugen en uiteindelijk zal deze leugen aan het licht komen. Wij geven een placebo met een bepaalde bedoeling; de patiënt aanvaardt de placebo met een heel andere bedoeling. Wij willen dat hij denkt dat het middel rechtstreeks op zijn lichaam werkt, niet via zijn geest door middel van verwachtingsvolle aandacht. Ontdekt de patiënt waar we mee bezig zijn, dan lacht hij erom of is hij terecht kwaad op ons. Ik heb zowel lachen als boosheid gezien, ten nadele van ons. Het geven van placebo’s is kwakzalverij.

Bovendien wordt het kwaad van kwakzalversmiddeltjes erdoor in de hand gewerkt.¹⁰

De opvattingen die via dit citaat worden weergegeven, staan niet op zichzelf. De dualiteit die de geneeskunde sinds de tijd van Descartes kenmerkt, waarbij alle factoren die niet tot het biomedische domein behoren nadrukkelijk buiten de medische wetenschap worden gehouden, maakte het placeboconcept tot een impopulair onderwerp dat met kwakzalverij werd geassocieerd of, zoals Howard Brody het verwoordt: ‘Veel moderne artsen beschouwen de term “placebo” als uitermate stigmatiserend en als indicatie voor kwakzalverij. Naar hun opvatting is het onzinnig te veronderstellen dat iemand zowel een arts kan zijn die wetenschap bedrijft als een “vleesgeworden placebo”.’^{11,12}

Door de veranderende ethische normen is het placeboconcept in de loop van de tijd steeds impopulairder geworden. Kortom, patiënten doen geloven dat hun een volwaardig medicijn wordt gegeven terwijl men in feite een schijnmiddel toedient, betekent dat de patiënt wordt misleid, terwijl deze in de moderne geneeskunde het recht heeft volledig te worden geïnformeerd over de behandeling, de bijwerkingen en eventuele alternatieven. Ondanks deze negatieve connotaties hebben het voorschrijven van placebo’s (dat wil zeggen pillen zonder medisch werkzame bestanddelen), het injecteren van zoutoplossingen en zelfs de uitvoering van schijnoperaties door de hele geschiedenis van de geneeskunde heen tot de normale gang van zaken behoord.² In tijden dat de biomedische wetenschap weinig te bieden had (grotendeels tot de Tweede Wereldoorlog) was dit heel begrijpelijk, omdat artsen voor hun patiënten weinig rationele alternatieven hadden.

Verwonderlijker is het dat het placeboconcept aan het begin van de 21ste eeuw, ondanks de hoge vlucht die de medische kennis heeft genomen, nog steeds gangbaar is. Wat dat betreft is een recent onderzoek onder Amerikaan-

se internisten en reumatologen illustratief. Daarin wordt aangetoond dat ongeveer de helft van hen regelmatig behandelingen met placebo's voorschrijft.¹³ De meeste respondenten in dit onderzoek vertelden dat zij een suikerpil zouden voorschrijven aan patiënten met chronische pijn indien er bewijs van de werkzaamheid van placebo's zou zijn. Bijna de helft gaf aan dat zij de behandeling meer dan eenmaal per maand primair hadden gebruikt om positieve verwachtingen bij hun patiënten te bevorderen en dat zij dit ethisch toelaatbaar vonden. Het grote verschil met voorgaande eeuwen is dat de moderne placebo's vaak in de vorm van vitamines of antibiotica worden gegeven in plaats van als een broodpil of een zoutoplossing.¹⁰

In de klinische praktijk proberen artsen het placebo-effect te maximaliseren. Paradoxaal genoeg proberen dezelfde artsen het placebo-effect in medisch onderzoek tot een minimum te beperken. Met andere woorden, het placebo-effect is zowel een krachtige therapie als een te vermijden obstakel als het om de wetenschap gaat.¹⁴ Het placeboconcept wordt veracht maar ook op grote schaal gebruikt en roept dus zeer tegenstrijdige reacties op. Geen wonder dat de medische wereld er ambivalent tegenover staat. Het is dan ook relevant om vast te stellen in welke mate placebo-effecten daadwerkelijk invloed hebben op de gezondheid van de patiënt en om de achterliggende mechanismen te begrijpen.

ZIJN PLACEBO-EFFECTEN REËEL EN KRACHTIG?

In de afgelopen tien jaar zijn er verschillende literatuurstudies gepubliceerd op basis van beschrijvende of systematische reviews.^{4,5,8,15,16,17,18,19} In vrijwel al deze overzichtsstudies is de eindconclusie dat placebo-effecten reëel en krachtig zijn. Interessant is dat placebo-effecten worden aangetroffen bij een breed scala van ziekten, variërend van medisch onverklaarde symptomen tot hartfalen en schizo-

frenie. Het meeste onderzoek is gericht op pijn, maar de effecten worden ook duidelijk aangetroffen bij de ziekte van Parkinson, depressie en veel andere aandoeningen. De effecten zijn echter niet altijd even sterk. Vase en medewerkers constateerden in een meta-analyse van placebo-analgesie dat placebo-effecten bij pijn inderdaad aanwezig zijn maar in kracht wisselen. Zij vonden sterkere effecten in studies die als hoofddoel hadden placebo-effecten te onderzoeken dan wanneer een placeboconditie slechts werd gebruikt als controleconditie.⁵

Maar Price en anderen maken op basis van een groot opgezette overzichtsstudie duidelijk dat placebo-effecten niet simpelweg kunnen worden afgedaan als rapportagebias: in diverse methodologisch goed opgezette onderzoeken waarin zowel subjectieve als objectieve parameters als uitkomstmaat worden gehanteerd blijkt dat placebo-effecten reëel zijn en geen product van menselijke inbeelding.¹⁸ De menselijke factor blijkt overigens wel van belang, maar dan aan de kant van de hulpverlener: de arts of verpleegkundige. Sauro en Greenberg voerden een meta-analyse uit op studies waarin een 'medicament' in het volle zicht van de patiënt werd toegediend met de suggestie dat dit de pijn zou verlichten. Dit leidde tot een aanzienlijke vermindering in de ervaring van pijn, ongeacht de vraag of de pijn experimenteel of via een operatie-ervaring was veroorzaakt.²⁰

Recent hebben moderne beeldvormende technieken als PET-scans en fMRI's tot nieuwe inzichten in het hoe en wat van placebo-effecten geleid. Wager en medewerkers konden vaststellen dat placebo-analgesie gerelateerd is aan verminderde hersenactiviteit in de pijnsensitieve hersengebieden en was geassocieerd met verhoogde activiteit in de prefrontale cortex als patiënten juist een toename van de pijn verwachten.²¹ Colloca en Benedetti hebben laten zien dat, wanneer patiënten wordt verteld dat ze een pijnstillert krijgen die de pijn snel zal doen verminderen, dezelfde hersenactiviteit zichtbaar is op dezelfde locatie als wanneer

daadwerkelijk een pijnstiller wordt toegediend. Dit duidt op een gelijkenis tussen psychosociale en farmacodynamische effecten.²²

Niet alle onderzoekers rapporteren enkel positieve resultaten: in een cochrane meta-analyse komen Hrobjartsson en Gøtzsche tot sceptischer conclusies. Zij vonden over het algemeen weinig bewijs dat placebo's sterke klinische effecten hadden. Volgens hen hadden placebo's geen significant effect op objectieve resultaten; ze vonden alleen mogelijke kleine voordelen in studies met subjectieve of continue uitkomstmaten en voor de behandeling van pijn.¹⁵ De critici van deze critici beweerden op hun beurt dat Hrobjartsson en Gøtzsche in hun meta-analyses geen krachtig placebo-effect *konden* vinden omdat een binaire uitkomstmaat (bijvoorbeeld pijn tegenover geen pijn) een reëel aanwezige verbetering kan maskeren die wel zichtbaar zou zijn wanneer continue uitkomstmaten worden gebruikt (in dit geval: vermindering van de mate van pijn). Ook vonden zij het onterecht dat Hrobjartsson en Gøtzsche in hun onderzoek studies betrokken hadden waar op voorhand nauwelijks placebo-effecten te verwachten zijn, zoals in studies bij pasgeborenen. Een laatste kritiek op Hrobjartsson en Gøtzsche betrof het feit dat zij in hun kwantitatieve analyses studies met betrekking tot verschillende patiëntengroepen met uiteenlopende medische klachten en zeer verschillende onderzoeksdoelen op één grote hoop geveegd hadden, waardoor gevonden effecten ten onrechte werden verdund.¹⁹

In hun laatste update constateerden Hrobjartsson en Gøtzsche¹⁶ in overeenstemming met Vase en medewerkers inderdaad dat placebo-effecten in diverse studies gevonden worden en dat met name in onderzoek dat is ontwikkeld voor het bestuderen van het placebo-effect veel sterkere placebo-effecten worden gerapporteerd dan in onderzoek waarbij een placebogroep slechts als controlegroep was betrokken. De verklaring hiervoor ligt voor de hand: als patiënten weten dat ze op toevalsbasis ingedeeld

worden in ofwel een behandelgroep (te weten een groep patiënten die een nieuw type behandeling krijgt) ofwel in een placebogroep, kunnen hun verwachtingen, en als gevolg daarvan de grootte van het placebo-effect, afhangen van de vraag of zij denken tot de behandelgroep of tot de placebogroep te behoren.

Samengevat: hoewel er in een deel van de wetenschappelijke wereld nog steeds scepsis bestaat over de aard en omvang van het placebofenomeen, is er voldoende bewijs in de literatuur dat placebo-effecten bestaan, aanwezig zijn waar ze logischerwijze verwacht kunnen worden, een neurobiologisch substraat hebben en van klinisch belang kunnen zijn. Er is voldoende aanleiding om te investeren in een beter begrip van dit intrigerende verschijnsel.

PATIËNTEN BEHAGEN VERSUS BAAT BIEDEN: WAAROM NIET BEIDE DOEN?

In de oorspronkelijke definitie was een placebo ‘een bijnaam voor een medische behandeling die meer wordt toegediend om de patiënt te behagen dan om de patiënt baat te bieden’, waarmee – zoals hiervoor al beschreven – wordt gesuggereerd dat er een inherente discrepantie bestaat tussen medische interventies die de patiënt behagen en interventies waar de patiënt baat bij heeft. Dit is waarschijnlijk een van de belangrijkste verklaringen voor de negatieve connotaties van het placeboconcept, waardoor de serieuze geneeskunde zich hier altijd verre van hield. De patiënt behagen is echter niet per definitie het tegenovergestelde van de patiënt baat bieden. Door de hele geschiedenis van de geneeskunde heen is ‘behagen’ zelfs altijd erkend als een belangrijk onderdeel van de medische behandeling. Dat de ‘behagende’ component van de medische behandeling feitelijk ook zou kunnen leiden tot baat voor de patiënt, werd al vóór onze jaartelling opgemerkt door Hippocrates, die schreef dat ‘sommige patiënten, hoewel zij zich ervan bewust zijn dat hun toestand hachelijk is, weer gezond wor-

den louter en alleen door hun tevredenheid over de goedheid van de arts' (Ethiek VI).

Het sluit aan op wat sindsdien de *geneeskunst* wordt genoemd: goede bejegening van de patiënt, communicatievaardigheden die alle artsen behoren te hebben. Dit als tegenhanger van de *geneeskunde*, die het totaal van medische wetenschappelijke kennis over diagnostiek en behandeling van ziekten omvat. Goede gezondheidszorg bestaat uit een balans tussen geneeskunde en geneeskunst: naast de aandacht van de medische behandeling is ook de wijze waarop de behandeling wordt uitgevoerd van groot belang.

Tijdens de conferentie 'Dialogue at Wickenburg' in 1987 discussieerde een groep vooraanstaande artsen en andere wetenschappers over de invloed die een goede relatie met de arts op de gezondheid en het welzijn van de patiënt kan hebben en werden onderzoekers opgeroepen zich te richten op het analyseren van de 'zwarte doos van de helende kracht van de arts'. Het feit dat trainingen in communicatievaardigheden op veel plaatsen in de westerse wereld een vast onderdeel zijn geworden van medische opleidingen, geeft aan dat de centrale rol van de communicatie tussen arts en patiënt in de verlening en effectiviteit van zorg algemeen wordt aanvaard. Er zijn inmiddels ook empirische indicaties dat de communicatie tussen arts en patiënt een rol speelt bij de effectiviteit van de zorg, hetzij direct door vermindering van stress en angst, hetzij indirect door het beïnvloeden van de therapietrouw, zelfredzaamheid en tevredenheid van de patiënt. Deze conclusie werd recent onderbouwd in een systematische cochrane-analyse die voorzichtig optimistisch was over de wetenschappelijke basis voor de effectiviteit van de communicatie tussen arts en patiënt voor het resultaat van het medisch consult, ofschoon er ook werd opgemerkt dat de methodologische kwaliteit van veel onderzoek op dit gebied nog steeds niet optimaal is en dat meer onderzoek noodzakelijk is.²³

De matige progressie in dit onderzoeksdomein is te wijten aan het feit dat veel onderzoek op het gebied van com-

municatie tussen arts en patiënt niet experimenteel maar observationeel van aard is. Communicatie wordt bovendien vaak als containerbegrip gebruikt zonder dat precies duidelijk is welke elementen in de communicatie verantwoordelijk zouden zijn voor de gevonden effecten. Daardoor ontbreekt de methodologische nauwkeurigheid die nodig is voor het verkrijgen van hard bewijs. Desondanks zijn de huidige ontwikkelingen veelbelovend en is er steeds meer literatuur die empirisch aantoont dat patiënten niet alleen baat hebben bij de geneeskunde, maar ook bij de geneeskunst, vooral als het gaat om een goede communicatie tussen arts en patiënt.

DE ROL VAN DE COMMUNICATIE TUSSEN
ARTS EN PATIËNT BIJ HET PLACEBO-EFFECT:
EEN NATUURLIJK ONDERZOEKSDOEL

Het zal sommigen wellicht verbazen dat er tot voor kort nauwelijks enig verband bestond tussen de placeboliteratuur en de literatuur over de communicatie tussen arts en patiënt. In de loop van de tijd zijn er twee afzonderlijke onderzoeksbenaderingen ontstaan die in twee afzonderlijke domeinen van de literatuur ter sprake zijn gekomen. De eerste onderzoeksbenadering (de placebobenadering) begint met het observeren van de gezondheidseffecten van een formeel ‘niet-werkzame behandeling’ (behandeling met placebo’s) en tracht de omvang van deze gezondheidseffecten te bepalen, evenals de redenen waarom deze effecten optreden. De tweede onderzoeksbenadering (de communicatiebenadering) begint aan de andere kant van het proces met de bestudering van wat Hippocrates noemde ‘de goedheid van de arts’, met de nadruk op diens communicatie met de patiënt en de invloed daarvan op de uitkomst van het medisch consult. Pas zeer recent zijn de twee benaderingen samengebracht in een expliciete poging de rol van de communicatie tussen arts en patiënt te bepalen bij het ontstaan van placebo-effecten.^{4,6}

De integratie van de twee benaderingen is veelbelovend. Zo werd in een overzichtsstudie aangetoond dat er sprake is van een relatief consistent effect dat gelokaliseerd is in de arts-patiëntrelatie: artsen die warm, vriendelijk en geruststellend overkomen, blijken doeltreffender te zijn dan degenen die een consult formeel houden en geen geruststelling bieden.⁴ De integratie heeft als voordeel dat de gehele keten onder de loep wordt genomen, van het gedrag van de arts tot en met de patiëntuitkomsten met alle processen die daar tussenin zitten. Daarom is het relevant de mechanismen die in de literatuur worden genoemd als mogelijke oorzaak van placebo-effecten aandachtiger te bestuderen.

MECHANISMEN ACHTER PLACEBO-EFFECTEN

In de literatuur worden drie mechanismen genoemd die tot placebo-effecten kunnen leiden: (1) conditionering, (2) manipulatie van verwachtingen en (3) beïnvloeding van de affectieve toestand en het stressniveau van de patiënt. Al deze mechanismen worden door empirisch bewijs ondersteund. Alhoewel er in de literatuur meer aandacht is voor placebo-effecten, moeten we ons ervan bewust zijn dat elk van de mechanismen zowel een positieve als een negatieve uitwerking (nocebo-effecten) kan hebben. Patiënten kunnen in de loop van hun leven positief maar ook negatief geconditioneerd zijn met betrekking tot bepaalde gezondheidservaringen, wat een overeenkomstige invloed heeft op de manier waarop nieuwe ervaringen worden beleefd.

Als artsen (verbaal of non-verbaal) laten merken dat ze niet veel vertrouwen hebben in de voorgestelde behandeling, leidt dit bij de patiënt tot een lagere verwachting met betrekking tot een gunstig behandelingsresultaat, wat een nocebo-effect tot gevolg kan hebben. Artsen die niet empathisch zijn, maar haastig en gestrest hun contact met de patiënt afwerken, kunnen eveneens nocebo-effecten veroorzaken. Daarnaast is het belangrijk te beseffen dat de drie mechanismen op veel manieren onderling verbonden zijn

en dat het lastig is deze verbanden van elkaar los te koppelen, behalve in experimenten. Ten slotte is het duidelijk dat, hoewel de oorsprong van de drie mechanismen gezocht moet worden in de placeboliteratuur, elk mechanisme door het gedrag van de arts wordt of kan worden beïnvloed. Dit maakt het relevant ook de literatuur over de communicatie tussen arts en patiënt in beschouwing te nemen.

Conditionering

Een therapie of therapeutische procedure kan een placebo-effect teweegbrengen wanneer deze bewust of onbewust met eerdere ervaringen wordt geassocieerd. Dit proces voltrekt zich via het mechanisme van klassieke conditionering. Conditionering treedt op wanneer een neutrale prikkel (bijvoorbeeld een arts die op een warme, empathische wijze communiceert) samenvalt met een effect (bijvoorbeeld herstel). Deze neutrale prikkel wordt dan een geconditioneerde prikkel die fungeert als een instrument voor subjectieve of objectieve gezondheidsverbetering.

Patiënten hebben meestal een medische voorgeschiedenis. Via het mechanisme van conditionering kunnen deze voorgaande ervaringen invloed hebben op medische behandelingen later in het leven. Op dit vlak is veel anekdotisch bewijs voorhanden, zoals het geval van de jonge vrouw die in een bepaald ziekenhuis was behandeld met chemotherapie voor borstkanker en jaren later nog steeds misselijk werd wanneer ze langs dat ziekenhuis reed. Goebel geeft een empirisch voorbeeld van het conditioneringsmechanisme: proefpersonen in een dubbelblind onderzoek werden in vier sessies geconditioneerd via toediening van een immunosuppressivum als ongeconditioneerde prikkel, dat elke twaalf uur met een drankje met een speciale smaak (de geconditioneerde prikkel) werd toegediend. Een week later werden alle proefpersonen opnieuw blootgesteld aan de geconditioneerde prikkel (het drankje), maar deze werd nu gecombineerd met placebocapsules. Hoewel de capsules niet de werkzame stof bevatten, werden de objectief

meetbare immuunfuncties onderdrukt, net zoals dat bij de toediening van het immunosuppressivum het geval was.²⁴ Ook is aangetoond dat het conditioneringsmechanisme placebo-effecten veroorzaakte bij de ziekte van Parkinson, pijn en bijwerkingen.¹⁸ Verder kan conditionering niet alleen gezondheidseffecten teweegbrengen bij afwezigheid van een behandeling met een volwaardig geneesmiddel, maar het mechanisme kan zelfs verantwoordelijk zijn voor een tegenovergestelde reactie op de behandeling.²⁵

Dit betekent dat artsen die met ongewone situaties worden geconfronteerd, bijvoorbeeld wanneer een patiënt onverwacht niet reageert op een meestal effectief geneesmiddel, altijd zouden moeten vragen naar eerdere ervaringen van hun patiënt en dat onderwerp van gesprek moeten maken. In sommige gevallen kunnen verwachtingen sterk genoeg zijn om het conditioneringseffect om te keren. Dat betekent dat artsen die zich bewust zijn van negatieve conditioneringsprocessen, deze effecten wellicht zouden kunnen verkleinen door de verwachtingen van de patiënt positief te beïnvloeden. Conditionering is een automatisch, veelal onbewust proces dat afhankelijk is van ervaringen die soms ver in het verleden liggen. Soms zijn patiënten zich echter heel goed bewust van hun vroegere ervaringen. In dergelijke gevallen is het conditioneringsmechanisme nauw verbonden met het mechanisme van verwachtingen.

Verwachtingen

Een medische behandeling of procedure kan een placebo-effect teweegbrengen omdat de ontvanger van de behandeling dit verwacht. Het verwachtingsmechanisme verschilt van de conditionering in het feit dat het altijd een bewust proces is. Verwachtingen helpen het lichaam en de geest zich voor te bereiden op wat komen gaat.

Verwachtingen kunnen worden beschouwd als het geloof dat patiënten hechten aan de effecten van de voorgenoemen behandeling (resultaatverwachtingen) en het vertrouwen dat ze hebben in hun eigen vermogen om met de ziekte

en de behandeling daarvan om te gaan (zelfredzaamheid).⁴ De invloed van positieve en negatieve verwachtingen van patiënten op gezondheidsuitkomsten is zonder twijfel het meest onderzochte mechanisme achter placebo-effecten. Hoe krachtig verwachtingen kunnen zijn, wordt het duidelijkst gedemonstreerd in studies die gebruik maken van een design waarin medicatie op toevalsbasis op twee verschillende manieren wordt toegediend: hetzij via een automatische pomp (patiënten weten niet dan wanneer de medicatie begint of stopt), hetzij via de verpleegkundige, die uitlegt wanneer en welke medicatie wordt toegediend en daarbij tegen de patiënt zegt dat ‘de klachten nu wel snel minder zullen worden’. Bij verschillende soorten pijnstillers ervaren patiënten een grotere en snellere verlichting van de pijn als ze zich ervan bewust zijn dat de pijnstiller wordt toegediend.²² Wisten patiënten dat hun medicatie tegen pijn niet langer werd toegediend, dan voelden zij onmiddellijk een toename van de pijn. Waren patiënten zich er niet van bewust dat er geen medicatie meer werd toegediend, dan bleef de verlichting van hun pijn langer voortduren. Deze benadering maakt duidelijk dat een placebo-effect ook een aanvulling op (of, in het geval van nocebo-reacties, een aantasting van) de feitelijke, actieve behandeling kan zijn.

Veel vooruitgang in de kennis over de wijze waarop verwachtingen tot placebo-effecten kunnen leiden, is geboekt dankzij de toepassing het gebruik van moderne beeldvormende technieken. Een door positieve verwachtingen geïnduceerde afgifte van endogene opiumachtige stoffen is bijvoorbeeld aangetoond met positronemissietomografie (PET).²⁶ Vergelijkbare gebieden in de hersenschors en de hersenstam worden beïnvloed door zowel een placebo als de pijnstiller remifentanyl. Positieve of negatieve verwachtingen spelen een aantoonbaar belangrijke rol bij het ontstaan van placebo- en nocebo-effecten. Deze effecten kunnen worden beïnvloed door voorgaande ervaringen en/of verbale suggestie. Het lijkt erop dat verwachtingen de effecten van opioïden nabootsen. Wonderlijk genoeg

gaat het hier niet om een algemeen effect op het gehele lichaam. Met behulp van fMRI-scans hebben Lieberman en medewerkers aangetoond dat bij proefpersonen die op slechts één hand met een placebocrème waren behandeld, de met de pijn geassocieerde hersenactivering in gebieden die met de ‘behandelde’ arm waren geassocieerd duidelijk verschilde van die in gebieden gerelateerd aan de onbehandelde hand of voet.²⁷

De conclusie is dus dat de invloed van verwachtingen op gezondheidsresultaten in veel empirische studies is aangetoond. Er zijn duidelijke onderliggende neurobiologische factoren van dit mechanisme en de effecten daarvan aan te wijzen. Deze effecten zijn reëel en objectief waarneembaar. Daarnaast zijn aan verwachting gerelateerde placebo-effecten groter wanneer patiënten een sterker verlangen hebben naar een positief doel of naar het vermijden van een onprettige situatie¹⁸ en wanneer patiënten zich op hun somatische symptomen richten.²⁸

De rol van de communicatie van de arts bij het versterken, afzwakken of sturen van de verwachtingen van de patiënt is duidelijk. Communicatie is echter een ingewikkeld proces en in de meeste studies blijven de effectieve elementen daarin onderbelicht. Veelal ontbreken in de literatuur studies waarin duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen het wekken van positieve of negatieve verwachtingen en positief affect, bijvoorbeeld een vriendelijke en empathische arts. Er zijn aanwijzingen dat het wekken van positieve verwachtingen alleen werkt wanneer dat ingebed is in een warme empathische houding van de arts.²⁹

Affectmanipulatie

De affectieve toestand van de patiënt wordt beïnvloed door de wijze waarop de medische behandeling wordt uitgevoerd en door de context van de behandelsituatie. Deze invloed kan zowel positief als negatief zijn.

Ziek zijn, de angst van het ziek zijn, maar ook het medisch bezoek zelf zijn voor veel mensen stressvolle aange-

legenheden. De ongerustheid en angst die door de ziekte worden veroorzaakt, kunnen afnemen als een arts blijk geeft van empathie en ondersteuning biedt, of juist toenemen als de patiënt zich onbegrepen voelt, op een kille, onvriendelijke manier wordt bejegend of slecht nieuws te horen krijgt. Er zijn verschillende theorieën over de paden waarlangs affect invloed kan hebben op gezondheids- of behandelingsresultaten. Een plausibele theorie is vermindering van stress: bij onderzoek bij mensen is aangetoond dat een verhoogd cortisolniveau leidde tot een vertraagd wondherstel. In dit onderzoek werden bovendien verschillende potentiële cellulaire mechanismen geïdentificeerd die op een verband tussen stress en het genezen van wonden wijzen.³⁰

Bij patiënten met pijn kan sympathische activering door een plotseling optredende stressor de pijn verhevigen.³¹ Sociale ondersteuning kan de pijn doen afnemen en op de lange termijn tot een betere gezondheid leiden.³² Het negatieve affect kan ook leiden tot overgevoeligheid voor pijn, mogelijk door verhoogde concentraties van catecholamines (vecht- of vluchthormonen) als reactie op psychologische stress door een verkeerde interpretatie van de oorzaak van opwinding of door selectieve aandacht.³³ In andere verklaringen wordt gewezen op de rol van affect bij een verhoogde placeborespons bij patiënten die angstig zijn.³⁴ Daarnaast zijn placebo-effecten meestal sterker bij klinische pijn, waar affect aantoonbaar een grotere rol speelt dan bij experimentele pijn.¹⁸ Bovendien is het verlangen naar verlichting, dat als een motivationele maar ook affectieve toestand kan worden gedefinieerd, een belangrijke factor naast verwachtingen.¹⁸ Los van directe invloeden van affectmanipulatie op gezondheidsresultaten kan affect ook op een meer indirecte wijze doorwerken op gezondheidsuitkomsten via tussenliggende processen als self-disclosure (gevoelens delen met anderen), therapietrouw en zelfredzaamheid.⁴

De rol van affect komt vooral naar voren in onderzoe-

ken naar de effecten van de arts-patiëntcommunicatie op allerlei uitkomstmaten, waarin traditioneel de nadruk ligt op het belang van empathie en het communiceren op een warme en vriendelijke manier. Aangetoond is dat er een verband bestaat tussen affectieve communicatie (warmte, empathie, oogcontact) en verschillende patiëntuitkomsten, waaronder tevredenheid, therapietrouw en gezondheidsresultaten.⁴

Er zijn aanwijzingen dat er sprake is van interactie tussen affect en verwachtingen: positieve of negatieve verwachtingen kunnen leiden tot een positiever respectievelijk negatiever affect, terwijl een verandering in affect kan leiden tot een dienovereenkomstige verandering in verwachtingen doordat situaties positiever of negatiever worden geïnterpreteerd. In de placeboliteratuur wordt dit gedetailleerde onderscheid tussen verschillende elementen van de communicatie tussen arts en patiënt nog niet gemaakt.

CONCLUSIE EN EEN ONDERZOEKSAGENDA

Placebo-effecten bestaan en zijn in veel gevallen robuust. In de medische wetenschap is het onderzoek naar placebo-effecten echter niet erg populair: de meeste klinisch onderzoekers kiezen ervoor placebo-effecten te controleren in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies in plaats van de waargenomen placebo-effecten tot het onderwerp van hun onderzoeksinspanningen te maken. In de klinische wetenschap zijn placebo-effecten om verschillende redenen impopulair. In de eerste plaats omdat ze geassocieerd worden met misleiding en kwakzalverij. In de tweede plaats omdat zij het zicht op de echte werkzaamheid van de medische behandeling vertroebelen, hetgeen de vooruitgang van de medische kennis belemmert. In de derde plaats, en dit houdt verband met de vorige reden, omdat het voor veel artsen heel pijnlijk is te beseffen dat vertrouwde behandelingen na een nieuwe reeks klinische

onderzoeken achteraf slechts ‘placebo-behandelingen’ blijken te zijn. Een onrustbarend groot aantal medische interventies is op deze manier na een tijdje ontmaskerd. Door de hele geschiedenis heen zijn therapeutische effecten ten onrechte toegeschreven aan een nieuw type behandeling, terwijl achteraf moest worden vastgesteld dat er in feite uitsluitend sprake was van placebo-effecten.

Hieruit blijkt dat artsen lang niet altijd beseffen dat zij placebo-behandelingen toepassen. Het is aannemelijk dat placebo-effecten het sterkst zijn wanneer zowel de arts als de patiënt in de werkzaamheid van de toegepaste behandeling gelooft. Artsen kunnen het gevoel hebben dat ze voor de gek zijn gehouden wanneer op basis van empirisch bewijs komt vast te staan dat placebo-effecten een sterkere invloed hebben dan de beoogde medische behandeling. Dit maakt het placeboconcept er niet populairder op.

In de vierde plaats, en dit is waarschijnlijk de belangrijkste reden, voelen niet alleen artsen zich voor de gek gehouden maar worden ook patiënten misleid door de placebobehandeling en zouden zij dienovereenkomstig kunnen reageren. Volgens de huidige ethische normen hebben patiënten het recht volledig te worden geïnformeerd over de voorgestelde medische behandeling, de bijwerkingen en mogelijke alternatieven. Dit staat haaks op het bewust voorschrijven van een placebobehandeling. Toch is het voorschrijven van een placebobehandeling nog steeds een normaal verschijnsel, zoals recentelijk werd aangetoond in een artikel in *The British Medical Journal*,¹³ terwijl het onbewuste gebruik van placebobehandelingen zeer wijdverbreid moet zijn, getuige de voortdurend veranderende inhoud van klinische voorschriften en medische handboeken. Geen wonder dat klinisch onderzoekers die vrelende placebo-effecten liever kwijt dan rijk zijn. Wie de redenen van de impopulariteit van het placeboconcept kent kan de keuze van Beecher – de aandacht richten op de ontwikkeling van een methodologie om placebo-effecten in medisch interventieonderzoek te controleren in plaats

van de genezende ingrediënten van dit mysterieuze concept te analyseren – maar al te goed begrijpen. Placebo's zijn nog steeds verdacht binnen de geneeskunde.

Hierin zou verandering kunnen komen als we hetzelfde onderwerp vanuit een andere invalshoek benaderen: die van de communicatie tussen arts en patiënt. Weinig artsen zullen ontkennen dat de rol van communicatie tussen arts en patiënt belangrijk is bij de totstandkoming van een vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt en bij het diagnostisch en therapeutisch proces. Voor veel artsen is dit een indringende persoonlijke ervaring. Er is ook enig empirisch bewijs voorhanden voor de therapeutische waarde van patiëntgerichte communicatie die tot positieve gezondheidsresultaten kan leiden, ofschoon de methodologische kwaliteit van veel onderzoek op dit gebied matig is en meer onderzoek noodzakelijk is.²³

Precies op dit punt kunnen beide onderzoekstradities elkaar versterken en van elkaar profiteren. Placebo-onderzoek kan van de communicatieliteratuur leren experimentele interventies zodanig te verfijnen dat aan de klinische behoeften van de arts wordt voldaan in plaats van gevoelens van schuld, schaamte en onmacht teweeg te brengen. Dit zou het klinisch belang van placebo-onderzoek vergroten en deze onderzoeksbenadering vermoedelijk uit de schaduw halen en op het klinisch podium zetten, dat wil zeggen in de spreekkamer, de ziekenzaal of het verpleeghuis. Het open/verborgen onderzoeksmodel dat werd beschreven als een manier van experimentele manipulatie van de verwachtingen van de patiënt is een goed voorbeeld van een klinisch relevant placebo-onderzoek.

Anderzijds kunnen degenen die de communicatie tussen arts en patiënt onderzoeken veel leren van degenen die placebo-effecten onderzoeken: de strakke methodologische opzet van hun experimenten, de toepassing van de snel toenemende kennis van de neurocognitieve wetenschappen en het gebruik van moderne beeldvormende technieken voor het vinden van fysiologisch bewijs voor de

aangenomen mechanismen bij placebo-effecten als gevolg van nauwkeurig gedefinieerde interventies. Op papier zou dit een gelukkig huwelijk kunnen zijn. Voor de ontwikkeling van een duurzame relatie moeten beide partijen zich echter bewust zijn van de verschillende culturen in de twee onderzoekstradities. Het zal niet toevallig zijn dat de twee gebieden tot op heden nauwelijks in elkaar geïntegreerd zijn. Placebo-onderzoekers werken graag onder strikt gecontroleerde laboratoriumachtige omstandigheden; ze worden geïnspireerd door het laboratorium en de kliniek is vaak ver weg, zelfs wanneer ze met patiënten werken. Communicatieonderzoekers hebben daarentegen de neiging er een holistische opvatting over de geneeskunde op na te houden en gebruiken communicatie veelal als een containerbegrip dat niet in afzonderlijke elementen kan worden onderverdeeld, terwijl dat toch een vereiste is om verschillende vormen van communicatie onder strikt experimentele omstandigheden te testen. Voor hen is de kliniek de bron van inspiratie en is juist het laboratorium heel ver weg, zelfs wanneer ze experimenteel interventieonderzoek doen.

De uitdaging is duidelijk. De tijd is aangebroken om een gemeenschappelijke onderzoeksagenda te ontwikkelen waarin de sterke punten van beide onderzoekstradities worden verenigd. Dit betekent dat de mechanismen waarvan de werkzaamheid bij het teweegbrengen van gezondheidseffecten in placebo-onderzoek is bewezen, moeten worden geanalyseerd op basis van het type communicatie-elementen dat mogelijk voor het genereren van deze effecten verantwoordelijk kan worden gehouden. Dit impliceert dat de communicatie tot betekenisvolle elementen moet worden ontleed, die vervolgens onder gecontroleerde omstandigheden systematisch moeten worden getest.²⁹ Een voorbeeld is gegeven bij de beschrijving van de onderlinge verbanden tussen de drie mechanismen: het is aangetoond dat patiënten een snellere pijnverlichting ervaren wanneer het middel wordt toegediend door een verpleegkundige die de patiënt verzekert dat het middel zeer doeltreffend is

dan wanneer het middel via een automatische pomp wordt toegediend. De vraag is evenwel wat de verklaring voor de gevonden resultaten is: het wekken van positieve verwachtingen of de stressverlagende empathische houding van de verpleegkundige? Door systematische variaties in het experimentele ontwerp kunnen de afzonderlijke en gecombineerde effecten van verschillende communicatie-elementen worden getest op basis van de patiëntuitkomsten die ze opleveren.²⁹

Vaak is het om praktische en ethische redenen niet mogelijk dit soort experimenten op echte patiënten toe te passen. Vanwege de interactieve kenmerken is het bovendien moeilijk de communicatie in klinische situaties volledig te standaardiseren. Dit probleem kan worden opgelost door videovignetten te ontwikkelen waarin communicatie-elementen systematisch volgens een protocol worden gevarieerd en deze vignetten te laten zien aan analoge patiënten in plaats van aan echte patiënten. Het gebruik van analoge patiënten is een gangbaar verschijnsel bij onderzoek naar de communicatie tussen arts en patiënt. De ontdekking van het spiegelneuronensysteem in de mens, dat verantwoordelijk is voor het empathische vermogen van de mens om zich in de situatie van een lijdende medemens te verplaatsen, maakt het plausibel dat het tonen van een video van een medisch consult een veelbelovend nieuw type methodologie is dat onderzoek naar de gevolgen van systematische kleine variaties in de communicatie van de arts mogelijk maakt.³⁵ Validiteitscontroles blijven echter noodzakelijk en er zullen ongetwijfeld nieuwe methodologische vragen naar voren komen.

Laten we proberen dit te zien als een uitdaging en niet als een onoverkomelijk obstakel. Het loont de moeite een nieuwe generatie interventieonderzoeken te ontwikkelen, want de gedachte dat het mysterie van de stille krachten die zo overduidelijk in de geneeskunde aanwezig zijn wellicht opgelost zou kunnen worden met de kennis en methodologieën uit beide onderzoekstradities is een aanlokkelijk perspectief.

Deze bijdrage is eerder in een iets uitgebreidere versie in het Engels verschenen als:

The silent healer: the role of communication in placebo effects, in: *Patient Education & Counseling*, 80 (2010), p. 293-99.

NOTEN

- 1 H.K. Beecher, The powerful placebo, in: *The Journal of the American Medical Association* 159(1955), p. 1602-6.
- 2 A.J. de Craen, T.J. Kaptchuk, J.G. Tijssen, J. Kleijnen, Placebos and placebo effects in medicine: A historical overview, in: *The Journal of the Royal Society of Medicine* 92(1999), p. 511-5.
- 3 I. Wickramasekera, A conditioned response model of the placebo effect predictions from the model, in: *Biofeedback & Self Regulation* 5(1980), p. 5-18.
- 4 Z. Di Blasi, E. Harkness, E. Ernst, A. Georgiou, J. Kleijnen, Influence of context effects on health outcomes: a systematic review, in: *The Lancet* 357(2001), p. 757-62.
- 5 L. Vase, J.L. Riley, D.D. Price, A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia, in: *Pain* 99(2002), p. 443-52.
- 6 A.M. van Dulmen, J.M. Bensing, *Contextwerking in de geneeskunde; een programmeringsstudie*, Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 2001, publicatie 22, ISBN: 90-9014156-1. Te downloaden via: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/Advies%2022%20Contextwerking%20in%20de%20geneeskunde.pdf>.
- 7 E.J. Cassell, *The nature of suffering and the goals of medicine*, in: Oxford: Oxford University Press, 2004.
- 8 R.L. Street Jr, G. Makoul, N.K. Arora, R.M. Epstein, How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes, in: *Patient Education and Counseling* 74(2009), p. 295-301.

- 9 K. Aspegren, BEME guide no. 2: teaching and learning communication skills in medicine – a review, in: *Medical Teacher* 21(1999), p. 563.
- 10 R.C. Cabot, The physician's responsibility for the nostrum evil, in: *The Journal of the American Medical Association* 47(1906), p. 982-3.
- 11 P.D. Wall, The placebo effect: an unpopular topic, in: *Pain* 1(1992), p. 1-3.
- 12 H. Brody, The doctor as therapeutic agent: A placebo effect research agenda, in: A. Herrington (red), *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*, Cambridge (Mass) 1997, Harvard University Press, p. 77-92.
- 13 J.C. Tilburt, E.J. Emanuel, T.J. Kaptchuk, F.A. Curlin, F.G. Miller, Prescribing 'placebo treatments': results of national survey of US internists and rheumatologists, in: *The British Medical Journal* 337(2008), p. a1938.
- 14 A. Macedo, M. Farre, J.E. Banos, Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations, in: *European Journal of Clinical Pharmacology* 59(2003), p. 337-42.
- 15 A. Hrobjartsson, P.C. Gøtzsche, Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment, in: *The New England Journal of Medicine* 344(2001), p. 1594-602.
- 16 A. Hrobjartsson, P.C. Gøtzsche, Placebo interventions for all clinical conditions, in: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3(2004), CD003974.
- 17 A. Hrobjartsson, P.C. Gøtzsche, Placebo interventions for all clinical conditions, in: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1(2010), CD003974.
- 18 D.D. Price, D.G. Finniss, F. Benedetti, A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought, in: *Annual Review of Psychology* 59(2008), p. 565-90.
- 19 B.E. Wampold, Z.E. Imel, T. Minami, The story of placebo effects in medicine: evidence in context, in: *Journal of Clinical Psychology* 63(2007), p. 379-90. Zie ook: discussie p. 405-8.

- 20 M.D. Sauro, R.P. Greenberg. Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review, in: *Journal of Psychosomatic Research* 58(2005), p. 115-20.
- 21 T.D. Wager, J.K. Rilling, E.E. Smith, A. Sokolik, K.L. Casey, R.J. Davidson, et al., in: Placebo induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain, in: *Science* 303(2004), p. 1162-7.
- 22 L. Colloca, L. Lopiano, M. Lanotte, F. Benedetti, Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease, in: *Lancet Neurology* 3(2004), p. 679-84.
- 23 S.A. Lewin, Z.C. Skea, V. Entwistle, M. Zwarenstein, J. Dick, Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations, in: *Cochrane Database Systematic Reviews* 4(2001), CD003267 (updated in 2010).
- 24 M.U. Goebel, A.E. Trebst, J. Steiner, Y.F. Xie, M.S. Exton, S. Frede, et al., Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans, in: *The FASEB Journal* 16(2002), p. 1869-73.
- 25 J. Rocha do Amaral, R.M.E. Sabbatini, Placebo effect: the power of the sugar pill; 1999. Te raadplegen op: http://www.cerebromente.org.br/no9/mente/placebo1_i.htm (geraadpleegd 2010).
- 26 J. Zubieta, J.A. Bueller, L.R. Jackson, D.J. Scott, Y. Xu, R.A. Koeppe, et al., Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on (micro)-opioid receptors, in: *The Journal of Neuroscience* 25(2005), p. 7754-62. Met een PET-scan kunnen door een suiker radioactief te labelen (18F-fluordesoxyglucose) gebieden met een verhoogde stofwisseling worden gedetecteerd.
- 27 F. Benedetti, C. Arduino, M. Amanzio, Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia, in: *The Journal of Neuroscience* 19(1999), p. 3639-48.
- 28 C. Villemure, M.C. Bushnell, Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing?, in: *Pain* 95(2002), p. 195-9.

- 29 W. Verheul, J.M. Bensing, The effects of physicians' affect-oriented communication style and raising expectations on analogue patients' anxiety, affect and expectancies, in: *Patient Education & Counseling* 80(2010), p. 300-6.
- 30 L. Vileikyte, Stress and wound healing, in: *Clinical Dermatology* 25(2007), p. 49-55.
- 31 P.D. Drummond, P.M. Finch, S. Skipworth, P. Blockey, Pain increases during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome, in: *Neurology* 57(2001), p. 1296-303.
- 32 J.L. Brown, Social support and experimental pain, in: *Psychosomatic Medicine* 65(2003), p. 276-83.
- 33 S.A. Janssen, Negative affect and sensitization to pain, in: *Scandinavian Journal of Psychology* 43(2002), p. 131-7.
- 34 A.D. Wasan, T.J. Kaptchuk, G. Davar, R.N. Jamison, The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain, in: *Pain Medicine* 7(2006), p. 217-28.
- 35 V. Gallese, Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition, in: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Science* 362(2007), p. 659-69.