

## Placebo: sterk, zwak en verwarrend

Tot voor kort dacht ik dat het placebobegrip ontstaan was bij een historisch ontwaken. Het moment waarop de sluimerende ratio in de medicijnman werd wakker gekust door de feiten, waarop geneeskunde voor het eerst het koele hoofd boven de golven van onbegrepen ellende uitstak en het verschil gewaar werd tussen een werkzame stof en goedbedoelde smurrie.

Het ging in feite heel geleidelijk. Het woord komt van *placere*, en letterlijk wordt het dan *ik ga het u naar de zin maken*. Maar met placebo als een middel waar de patiënt mee getroost wordt, zitten we al in het begin van de 19de eeuw. We moeten terug naar kerkzang in de middeleeuwen voor de oorsprong. De dodenvespers, gezongen op de avond voor de begrafenis, beginnen met één regel uit Psalm 116 in de vertaling van Hiëronymus: *placebo Domino in regione vivorum*. Het is het danklied van een verlost die uit doodsangst bevrijd is. De gezongen versie werd kortweg aangeduid als ‘een placebo’ en het zingen had een bijmaakje omdat te gretige placebozangers ervan werden verdacht op dubieuze grond een aandeel te zoeken in begrafenismaal of erfenis. Dit onwaarachtige klinkt nog altijd door in het huidige begrip. Placebo als iets ondeugdelijks. Hoe het toch een beetje werkt, blijft voor mij nog altijd een raadsel.

Om te beginnen moeten we een onderscheid maken tussen sterk en zwak placebo. Er bestaat een bepaalde biochemische stof (minoxidil) waarvan men bij toeval ontdekte dat het een beetje helpt tegen kaalheid. Als je het op je hoofdhuid smeert, komen er wat haartjes op. We weten niet precies hoe dit werkt, maar het werkt wel. We gaan er-

van uit dat we dit mechanisme kunnen ontdekken als we de biochemie van minoxidil in de hoofdhuid ontrafelen. Let op, minoxidil geeft ook haargroei als je erbij zegt: ‘dit is een middel tegen hoge bloeddruk’.

En nu placebo in de sterke variant: stel, u wrijft iemands hoofdhuid in met kwark in plaats van minoxidil en u zegt dat die kwark helpt tegen kaalheid. Het wonderbaarlijke is dat er ook nu hoofdhaartjes bij komen. Kwark, zo weten we, kan niet leiden tot haargroei. Maar toch groeit er haar, volgend op het smeren met kwark. Dan is dus niet de kwark, maar de mededeling ‘dit spul helpt tegen kaalheid’ de oorzaak van haargroei? Kom nou, hoe kan zo’n verhaal (iets geestelijks) nou de juiste moleculaire gebeurtenissen in gang zetten in de hoofdhuid die haargroei (iets stoffelijks) tot gevolg hebben?

Dit haargroeiverhaal las ik jaren geleden in *NRC Handelsblad*. Er stonden overtuigende foto’s bij. Overtuigende foto’s? Papier is erg geduldig, dat blijkt vooral bij foto-onderschriften. Het is het enige onderzoek dat ik ken waarin men beweert dat sterk placebo voorkomt. Hierbij wordt dus een stoffelijk resultaat (haargroei) bewerkstelligd door een geestelijke ingreep (de mededeling ‘dit helpt tegen kaalheid’). De causale keten van gebeurtenissen zou een sprong moeten bevatten waarin geest afdaalt in stof om daar de boel aan de gang te zetten. Wij achten een dergelijke gang van zaken onmogelijk. O ja?

Ik ken anders wel een voorbeeld van een stoffelijk resultaat als gevolg van een geestelijke ingreep. Als ik tegen iemand zeg: ‘duw jij dat kopje eens van de tafel’ en hij doet het zodat het kopje kapot valt op de vloer, dan hebben we een stoffelijk gevolg van een geestelijke oorzaak. Is er niet een belangrijk verschil tussen de keten van gebeurtenissen in het geval van haargroei door ‘dit helpt tegen kaalheid’ en een vallend kopje als gevolg van ‘duw jij dat kopje eens van de tafel’?

Het verschil is misschien dat we bij dat wegduwen van een kopje de neuronale circuits kennen waarlangs de ver-

schillende stimuli moeten reizen om te resulteren in de spiercontracties waardoor het kopje wordt weggeduwd. Terwijl voor haargroei helemaal geen neuronaal circuit bestaat dat resulteert in haargroei. Ik denk dat een hormonaal antwoord hier de redding kan zijn, waarbij ik toegeef dat we vooralsnog niet weten langs welke neuronale circuits haargroei via hormoonsecretie kan worden geregeld. Maar het is denkbaar.

Maar wacht even, nu wordt sterk placebo toch weer geloofwaardig. Misschien moeten we stellen dat er een pseudo-sterk placebo bestaat in die situaties waarin er een neuronaal geleide correlatie denkbaar is bij de toegediende geestelijke stimulus. Het is goed hierbij te bedenken dat zowel bij haargroei als bij het vallende kopje het verguisde cartesische wereldbeeld geheel intact blijft, in die zin dat we twee werelden beschrijven: de geestelijke en de neuronale, die wel samen opgaan (correlatie) maar die nooit in elkaar overgaan.

‘Sterk’ bleek dus pseudo-sterk. Nu dan een ander mogelijk voorbeeld van sterk placebo. Het gaat om een voorbeeld uit de chirurgie, de zogenaamde schoonmaakoperatie aan de knie. Patiënten met een pijnlijke versleten knie werden op willekeurige grond al dan niet geopereerd. De ingreep bestond uit een kijkoperatie via een kleine huidsnee waarbij het gewricht gespoeld werd met fysiologisch zout en waarbij soms wat weefselfragmenten werden verwijderd. De helft van de patiënten kreeg alleen maar het kleine huidsneetje, maar de chirurg deed niets in het gewricht. Ook zij kregen narcose om het fop-element zo precies mogelijk waar te maken. Na afloop bleken beide groepen evenveel pijnvermindering te ervaren en de snelheid van de verdere slijtage van het gewricht was in beide groepen eveneens hetzelfde.

Bij deze vorm van placebo blijven we binnen dezelfde ontologische laag. Dat wil zeggen: de chirurg zegt dat hij een operatie heeft verricht en het gevolg is een veranderde pijnbeleving. Het zou pas sterk placebo worden als er ook

in de niet-geopereerde groep belangrijke aantoonbare en relevante anatomische veranderingen plaatsvonden in het gewricht. Maar daar is geen sprake van. Het ligt ook niet in de lijn der verwachtingen, want het binnenwerk van het kniegewricht is neuronaal noch hormonaal aanstuurbaar.

Enigszins verwarrend is de ontdekking dat placebo bij het prikkelbaredarmsyndroom óók werkt als je de patiënt uitdrukkelijk mededeelt dat hij een foppil krijgt. Bij nader inzien is dat misschien niet zo verbazend als je inziet dat de aard van de geestelijke prikkel niet alleen in de foppil zit, maar ook in de hele context waarbinnen die pil wordt overhandigd.

Ik geloof niet dat sterk placebo bestaat. Dat wil zeggen: ik geloof niet dat placebo anatomische veranderingen kan teweegbrengen waarvoor geen neuronale of neurohormonale activiteit nodig is. Placebo helpt dus niet tegen anatomische veranderingen als kanker, botbreuken, hartinfarct, hersenbloeding, dementie, gewrichtsslijtage, blindedarmontsteking, griep, suikerziekte, nierfalen of botontkalking, allemaal ziekten waarvan we de stoffelijke (anatomische, fysiologische, biochemische) oorzaak op eenduidige wijze aan het licht hebben gebracht. Ik geloof dus niet dat er in de niet-geopereerde knieën kraakbeenfragmenten en gescheurde meniscusdelen zijn verdwenen. Maar ik geloof wel dat er haar kan verschijnen op de hoofdhuid door kwark als je er maar tekst bij geeft.

Het gaat bij placebo bijna altijd om de zwakke vorm, waarin pijnvermindering of andere geestelijke symptomen worden veroorzaakt door geestelijke prikkels in de vorm van opgewekte hoop, of de reputatie van artsen, of de heiligheid van priesters. En dan helpt placebo bij allerlei narigheid: gewrichtspijn, benauwdheid door hartfalen, maagpijn door een zweer, depressie, enzovoort. Dit zijn allemaal geestelijke gebeurtenissen en filosofisch worden we er niet door in verlegenheid gebracht. Als iemand minder keelpijn heeft als gevolg van bijvoorbeeld de Blasiuszegen, die ik als kind herhaalde malen heb ontvangen, dan

zit dat wel goed in filosofische zin. Bij deze zegen worden twee gekruiste kaarsen even rond je keel gehouden om je te beschermen tegen angina. Er bestaat pas een probleem als deze zegen tot gevolg zou hebben dat de ontstoken amandelen van een ziek kind onmiddellijk een anatomische verandering zouden ondergaan. Dan zit je weer met sterk placebo en dat kan niet. Dit 'kan niet' moet u vergelijken met het 'kan niet' in 'een nier kan geen roman schrijven' en dat is niet het geval omdat de nier geen pen heeft of geen computer of geen fantasie, het gaat om een begripsmatige onmogelijkheid.

Maar als we hier niet in geloven, wat is dan de ratio van placebogecontroleerd onderzoek bij het bewerkstelligen van stoffelijke veranderingen die helemaal niks met beleving te maken hebben? Dat wil zeggen: veranderingen waarvoor geen neuronale activiteit nodig is? Waarom placebo betrekken bij onderzoek naar het effect van antihypertensiva, antibiotica, cholesterolverlagers enzovoort, als we niet denken dat je via suggestie vaten kunt verwijden, bacteriën doden of de complexe biochemie van cholesterol kunt beïnvloeden?

Hoewel, die antihypertensiva? Die zijn wel degelijke gerelateerd aan neuronale circuits. Maar van antibiotica en cholesterolverlagers mogen we toch wel stellen dat hun effect bereikt wordt buiten de invloedssfeer van het zenuwstelsel? Ik eindig met een vraagteken, waaruit blijkt dat ik niet goed door denk of dat het onderwerp complexer is dan we dachten.

Om dit allemaal nog wat ingewikkelder te maken is er de vraag of de patiënt *na* of *door* mijn interventie is opgeknapt. Met andere woorden: wat in de placebogroep gebeurt, is niet eenduidig toe te schrijven aan de placebo. Lichaamstoestanden veranderen ook als de dokter niks doet. Onderzoek naar placebo is niet makkelijk op te zetten, omdat niemand goed weet wat de aard van de prikkel is die de verbeterde beleving in gang zet. Een tablet is maar een minuscuul aspect van dit tafereel, dat blijkt uit

de werkzame foppil bij het prikkelbaredarmsyndroom. Denk aan de naam van de arts (wilt u naar Kistemaker of naar Vroegindewei?), de kleding (probeer eens een zwarte in plaats van een witte jas), de ademgeur (alcohol en tabak versus muntfris), de leeftijd (jonge artsen weten nog niks) (maar oude artsen weten niks meer) enzovoort, enzovoort.

Een fraaie illustratie van de ondoorzichtigheid van het placebogebeuren wordt geleverd door het absurde circus dat is ontstaan rond de antidepressiva, met name de SSRI's. Ik laat even terzijde dat er nog nooit iemand in is geslaagd om het serotoninegehalte in synapsen van sombere en vrolijke mensen te bepalen en met elkaar te vergelijken om eens te zien of er een gebrek is aan deze neurotransmitter bij de neerslachtigen.

Dat iedereen net doet alsof dit onderzoek wel gedaan is, is een van de bizarste aspecten van de hedendaagse farmacotherapie. Het gaat hier om een kluwen van omstandigheden die wel analyseerbaar is gebleken en waarin de Amerikaanse psychiatrie, in het bijzonder de opstellers van de recente versies van het DSM, en de farmaceutische industrie elkaar op sinistere wijze in de armen zijn gevallen. De serotoninegebrekshypothese is een interessant onding. Het is aantoonbaar onzinnig, zie boven, maar het feit dat de SSRI's echt meer doen dan placebo bij zeer ernstige depressies gaf wel enig ongemak bij de afwijzers. Het is gebleken dat allerlei medicamenten, mits vergezeld van bijwerkingen, als antidepressivum kunnen worden gebruikt. Dat de SSRI's iets meer doen dan placebo is nu wellicht ontzenuwd. Patiënten met een ernstige depressie krijgen namelijk hogere doses en dus meer bijwerkingen. Patiënten die een placebo slikken met bijwerkingen (beetje droge mond bijvoorbeeld) krijgen daardoor het idee dat ze de 'echte' pil te pakken hebben, waardoor het effect wordt versterkt.

De conclusie is dat er eigenlijk geen antidepressief effect bestaat van SSRI's maar alleen een placebo-effect dat versterkt wordt door de bijwerkingen. In al het onderzoek

naar de werkzaamheid van SSRI's tot nu toe vergeleek men dus niet een medicament en een placebo, maar 'gewone' met 'sterke' placebo's. Dat is een opmerkelijke maar niet makkelijk in al haar aspecten te doorgronden conclusie, omdat het placebo-effect nauwelijks valt aan te merken als iets dat we wel begrijpen.

Verder is placebo cultuurgebonden. In Nederland kom je niet ver met een placebo dat je op de voordeur moet smeren, of dat bestaat in het offeren van een duif, of een pil die het formaat heeft van een voetbal, of een brief in een fles in de grond begraven. Maar er is geen handeling zo vreemd of binnen de juiste context valt er wel iets placebaans van te maken. Denk aan gebed of het branden van kaarsen of de priesterzegen of het opdragen van een mis, als ik even mag putten uit het rooms-katholieke repertoire waarbinnen ik in mijn kinderjaren volkomen op mijn gemak was.

Hoewel we placebo als wierook beschouwen (je hebt er niks aan als het erop aankomt) werken artsen allemaal met het spul, al weten ze niet waar het precies zit. Helaas geldt dat ook voor nocebo. Daar weten ze ook weg mee, zodat heel wat patiënten zich extra beroerd voelen na een medische ontmoeting.

Ik vat samen. Sterk placebo bestaat niet, maar onderzoekseisen gaan ervan uit dat het wel bestaat, het kan immers om pseudo-sterk gaan. Zwak placebo is het gewoonst.

Het is hierbij geen gering probleem dat we voor de formulering van een en ander allerlei uitdrukkingen gebruiken die ons midden in het onhoudbare wereldbeeld van cartesiaans dualisme doen belanden. De beschreven gebeurtenissen blijven binnen het geestelijke, wanneer geruststelling, een witte jas, frisse adem, middelbare leeftijd en dergelijke, leiden tot een andere geestesgesteldheid in de ontvanger van al deze aandacht.

Het wordt onbegrijpelijk anders wanneer een geestelijke stimulus als de mededeling 'dit geeft haargroei' tot een

stoffelijke ontwikkeling leidt in de vorm van haargroei. De verbinding met allerlei lichamelijke omstandigheden en processen die het zenuwstelsel mogelijk maakt, helpt ons niet echt uit de brand, want er komt toch ergens punt waarop een gedachte, ‘dit geeft haargroei’, zich een neuron zal moeten binnenwrikken. Hetgeen onmogelijk is.

Sterk placebo bestaat niet. Zwak placebo geloven we wel. Maar pseudo-sterk placebo laat zich niet zonder onoverkomelijke problemen beschrijven. Dit is niet verrassend, want we stuiten hier andermaal op de impasse waarin *philosophy of mind*, de wijsgerige poging om het geest-lichaamprobleem op te lossen, zich reeds tientallen jaren bevindt.