



Het placeboconcept

Isabelle Dagneaux, Médecin généraliste, Centre de Bioéthique de l'université de Namur (CBUN)

Minerva publiceerde in 2009 een editoriaal over de verschillende aspecten van placebobehandelingen (1). Sindsdien contacteerden lezers ons regelmatig met vragen over de betekenis en de effecten van placebo. Daarom nodigden we dr. Isabelle Dagneaux, huisarts en filosofe met expertise in gezondheidsethiek, uit om voor ons een reeks van 3 methodologische artikelen te schrijven waarin ze een ruime blik werpt zowel op het placeboconcept als op het tegenovergestelde, het lessebo-effect. Deze artikelenreeks valt enigszins buiten het klassieke kader van onze methodologische teksten. In een eerste bijdrage (juni 2016) ging dr. Dagneaux dieper in op de betekenis van het placebo-effect en van placeborespons. Hier volgt een tweede artikel over de mechanismen die het placebo-effect veroorzaken en over medische beeldvorming. Begin 2017 sluiten we deze reeks af met een bijdrage over het lessebo-effect.

Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming

Hypothesen over het werkingsmechanisme van placebo

De courante hypothesen om het placebo-effect te verklaren beantwoorden maar gedeeltelijk aan onze vraagstelling. Klassiek gezien gaat het om 3 mechanismen: conditionering, verwachting en de implicatie van endorfinen; McMillan (2) voegt hieraan het menselijke contact toe in het geval van placebo-effecten die men vaststelde bij dieren. Wat betreft de derde hypothese moeten we momenteel aannemen dat het mechanisme achter het placebo-effect niet beperkt is tot de endorfinen maar dat ook andere neurotransmitters een rol spelen (*zie verder*). De werkingsmechanismen zijn ook niet exclusief. In die zin kunnen we spreken over 'placebo-effecten', want ze kunnen worden veroorzaakt door meerdere mechanismen (3). Placebogeïnduceerde pijnstilling wordt, net zoals morfinegeïnduceerde pijnstilling, geblokkeerd door de injectie van naloxon, terwijl de injectie van naloxon geen invloed heeft op de pijnstilling door hypnose. De wijze waarop het pijnstillende effect bekomen wordt, moet dus verschillend zijn. Actuele experimenten met behulp van cerebrale beeldvorming laten toe om de mogelijke basis van de placebowerking vast te stellen. Boussageon wijst echter ook hier op het gevaar van 'Beecher's error' (4). Hij stelt dat studies met moderne beeldvormingstechnieken zoals de PET-scan, die een placebogroep includeren om anatomische en functionele veranderingen aan te tonen, verrassend genoeg niet noodzakelijk een controlegroep 'zonder behandeling' includeren.

- **Conditionering**

Bij herhaalde blootstelling aan een specifieke stimulus met een therapeutische respons kan een neutrale stimulus die gelijktijdig optreedt, geconditioneerd raken waardoor de neutrale stimulus dezelfde reactie uitlokt als de specifieke stimulus. We spreken hier over het Pavlov-effect. Toegepast op het placebo-effect betekent dit dat de geconditioneerde respons (genezing of verbetering) op een neutrale stimulus (placebo) toegeschreven kan worden aan de therapeutische of experimentele context. Het organisme ervaart positieve ervaringen bij een geheel van omstandigheden, memoriseert deze en brengt deze over als dezelfde omstandigheden behalve één element, bv. de actieve stof, zich opnieuw voordoen. Op die manier kunnen we het placebo-effect verklaren, maar ook vooral het tegenovergestelde namelijk een afzwakking van het placebo (*Engels: placebo sag*). Dit komt erop neer dat herhaalde negatieve ervaringen met verschillende behandelingen het placebo-effect afremmen (5). Deze hypothese kan een

verklaring zijn voor bepaalde situaties, maar laat niet toe om alles te verklaren. Er kan bv. ook een placebo-effect optreden wanneer een situatie zich voor de eerste maal voordoet of bij een eerste raadpleging zonder voorafgaandelijke conditionering. Overigens kan zich bij het placebo-effect ook tolerantie-ontwikkeling voordoen met een afname van de respons bij chronisch gebruik (6), wat in tegenstelling is met de theorie van conditionering.

- **Verwachtingen**

De hypothese van verwachtingen past in een cognitivistische benadering van het probleem: “de verwachting van de patiënt, zijn hoop en wens om te genezen kunnen een placebo-effect teweegbrengen” (5). Om verwachtingen te kunnen koesteren is een reflectief bewustzijn vereist en een stuk intentioneel handelen. Het mechanisme van verwachtingen gaat echter niet op voor pasgeborenen en dieren en in het eerste deel van deze artikelenreeks merkten we in deze context al op dat er geen betere intellectuele capaciteiten vereist zijn om een placebo-effect te kunnen vaststellen. Een andere bedenking is volgens Tilmans-Cabiaux het feit dat een placebo werkt, ook al weet de gebruiker dat het placebo is (6). Deze auteur geeft als voorbeeld het voorschrijven van een placebo in de plaats van een actief product in het kader van therapeutische vensters, om ongewenste effecten van medicamenteuze behandelingen op lange termijn te vermijden. Dat illustreert volgens ons duidelijk het fenomeen van conditionering. We kunnen nog andere voorbeelden aanhalen zoals luchtweginfecties en de inname van vitamine C voor de preventie van influenza. Bovenop de verwachtingen van de patiënt hebben de inbreng, de verwachtingen en de overtuiging van de arts ook een invloed en kunnen deze aspecten het therapeutische resultaat conditioneren.

Neurologische mechanismen en beeldvorming

Het placebo-effect is vooral duidelijk bij aandoeningen die te maken hebben met angst, bv. pijn, depressie, maar ook hypertensie, maagklachten... Dat verklaart de vrij snelle aanname dat de productie van endorfinen een rol speelt. De vaststelling van Levine et al. dat placebogeïnduceerde pijnstilling geblokkeerd werd door naloxon, een narcotische antagonist, bevestigt dit (7). Zubieta et al. stelden via beeldvorming een placebogeïnduceerde activering vast van μ -opioïd receptor-gemedieerde neurotransmissie (8). Het dopamine- en het GABA-systeem spelen afhankelijk van de neurotransmitter ook een rol: het dopaminesysteem speelt een rol in de belonings- en verwachtingscomponenten bij de patiënt, terwijl GABA-receptoren een angstverlagende werking hebben (9). De la Fuente-Fernández et al. stellen dat de rol van het dopaminesysteem vooral merkbaar is in de werkzaamheid van placebo's bij de ziekte van Parkinson: placebo induceert de endogene afgifte van dopamine in het striatum (10). Het dorsale striatum speelt een rol bij de motorische controle (wat de verbetering van de symptomen verklaart), terwijl het ventrale striatum betrokken is in neurologische mechanismen die verband houden met de respons (*reward circuitry*): men neemt aan dat de verwachting (niet het bekomen) van een beloning (de verbetering van symptomen) de afgifte van dopamine veroorzaakt in het ventrale striatum. Volgens deze auteurs kan het dopaminesysteem een invloed hebben op het placebo-effect bij patiënten met pijn, depressie en ongetwijfeld ook andere klinische beelden. Het model werd positief bevonden bij dieren. Dit kader is dus ruimer dan de hierboven vermelde cognitivistische benadering, waarbij we evenwel de rol van intentioneel handelen en reflectief bewustzijn niet mogen verwaarlozen. De activatie van neurotransmitters die vastgesteld is in studies met neurologische beeldvorming, onderbouwt de hypothese van Godfroid (11). Hij stelt dat een stimulus (een situatie, een gedachte, een suggestie, ...) de cerebrale microarchitectuur wijzigt waardoor endogene stoffen vrijkomen die een somatisch effect mediëren. Deze hypothese integreert dus de 3 voorgestelde werkingsmechanismen van het placebo-effect: verwachtingen, conditionering en activatie van neurotransmissie.

Besluit

De werkingsmechanismen van placebo zijn nog niet volledig uitgeklaard. In de literatuur wordt placebo soms nog aanzien als een vergissing van de patiënt. Andere publicaties benadrukken echter de mogelijkheden van placebo voor artsen die zich bewust zijn van de context, van de suggestie en van relationele factoren. Ook patiënten kunnen in placebo een hulpmiddel zien om hun gezondheid beter te

controleren door zich meer bewust te zijn van de lichamelijke mechanismen die een rol spelen (12). In de praktijk is het belangrijk om voor ogen te houden dat placebo aanwezig is in elke therapeutische relatie en dat het effect toegevoegd wordt aan het effect van het actief geachte geneesmiddel. Om het werkelijke effect van een placebo te evalueren is het noodzakelijk het effect van een behandeling in de placebogroep te vergelijken met het effect in een niet-behandelde groep. Dat geldt trouwens ook voor de visualisatie van placebo via neurologische beeldvorming.

Referenties

1. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's ? Believers en non-believers ? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(8):101.
2. McMillan FD. The placebo effect in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:992-9.
3. Philipon P. L'effet placebo pris sur le fait. *La Recherche* 2003;366:54-7.
4. Boussageon R. Placebo et effet placebo. Quatrième partie : la difficile mesure de l'effet placebo « L'erreur de Beecher ». *Médecine* 2013;9:128-31.
5. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo ou la subjectivité à l'œuvre dans la guérison. In: Ravez L, Tilmans C (editors). *La médecine, autrement ! Pour une éthique de la subjectivité médicale*. Presses universitaires de Namur, 2011:273-96.
6. Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991;12:247-70.
7. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-7.
8. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-62.
9. Bardot V, Charvy P, Airagnes G, et al. L'origine du placebo. *Perspectives Psy* 2013;52:314-20.
10. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004;56:67-71.
11. Godfroid IO. *L'effet placebo. Un voyage à la frontière du corps et de l'esprit*. Socrate Editions Promarex, 2003.
12. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.