

Ik zal behagen. Maar hoe?

**Een literatuuronderzoek naar de mechanismen
van het placebo-effect**

Ik zal behagen. Maar hoe?

Door: Rémy Antonides
Begeleider: dr. E.J. van Honk

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
Inleiding	5
Het Endogene Opioïde systeem	6
Levine.....	6
Ter Riet.....	7
Petrovic.....	8
Het Dopaminerge Reward systeem	9
De la Fuente-Fernández.....	9
De Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-axis	11
Sher.....	11
Andere verklaringen	13
Evans.....	13
Lieberman.....	15
Kradin.....	16
Meer interessante onderzoeksbevindingen	18
Benedetti.....	19
Brody.....	20
Veranderde hersenactiviteit onder placebo	21
Discussie	23
Referenties	26

Samenvatting

Onderzoek naar placebo's heeft zich de laatste jaren vooral gericht op neurofysiologische veranderingen onder invloed van het belofte-pilletje. In dit onderzoek wordt een aantal artikelen besproken waarin de auteurs proberen een verklaring te geven voor het placebo-effect. De meesten zijn het erover eens dat endogene opioïden een rol spelen, al dan niet in combinatie met andere hormonale systemen.

Het placebo-effect is een realiteit en is terug te voeren op een neurobiologische basis. Hoewel er geen enkelvoudige structuur in het brein als verantwoordelijke is aan te wijzen, biedt placebo-onderzoek voor de toekomst veel aanknopingspunten en zal er een belangrijke rol zijn weggelegd voor de placebo, het placebo-effect en de uitkomsten van onderzoek naar de placeborespons in de klinische praktijk en geneeskunde in het algemeen.

Inleiding

“Doet het pijn? Kom maar, dan geeft mamma er een kusje op.” En iedereen weet dat de kus van mamma de pijn verzacht. Het gebruik van placebo's is ouder dan de geneeskunde. Zelfs wordt algemeen aangenomen dat bijna alle 'geneesmiddelen' die eerder werden verstrekt dan 1939, toen antibiotica in de vorm van penicilline voor de mens bruikbaar werden, voor het grootste deel stoelden op placebo-effecten. En in veel gevallen verminderden de klachten ondanks het gebrek aan een werkzame stof.

Dat het placebo-effect een kracht is waar rekening mee gehouden dient te worden, blijkt wel uit het feit dat het tegenwoordig standaardprocedure is om bij medische trials een placebogroep te includeren. Sterker nog, onderzoeksresultaten worden ogenblikkelijk verguisd, wanneer er niet met een placebogroep is vergeleken. Een verklaring voor het feit dat het verschijnsel zo universeel is, wordt geboden door de evolutieleer; placeboreactiviteit heeft overlevingswaarde (Bendesky en Sonabend, 2005).

In de loop van de tijd is de werking van de placebo zelf subject van onderzoek geworden. Een belangrijke doorbraak in dit onderzoek is de bevinding van Levine, Gordon en Fields (1978). Zij onderzochten het placebo-effect bij pijn. Hun bevinding was dat het placebo-effect kon worden teniet gedaan door toediening van een stof genaamd naloxone. Van naloxone is het bekend dat het antagonistisch werkt op opioïde receptoren. De conclusie van het onderzoek was dan ook dat endogene opiaten die waren vrijgekomen na toediening van de placebo, de pijn hadden verminderd. Sindsdien is de focus van placebo-onderzoek gericht op neurofysiologische processen.

Het placebo-effect blijft controversieel. Over en weer slaan wetenschappers van over de hele aardbol elkaar met tegenstrijdige onderzoeksbevindingen om de oren. En hoewel inmiddels algemeen aanvaard is dat het endogene opioïde systeem (het EOS) een belangrijk onderdeel is van de placeborespons, zijn er ook onderzoekers die een andere mening zijn toegedaan.

In dit literatuuronderzoek worden onderzoeken die een verklaring geven voor het placebo-effect, met andere woorden de placeborespons beschrijven, besproken.

Het Endogene Opiïde systeem

Zoals in de inleiding al beschreven, heeft onderzoek een belangrijke rol toegewezen aan het endogene opioïde systeem (EOS) bij de placeborespons. Hier wordt de term placeborespons gebruikt omdat het gaat om de interne processen die op gang komen na toediening van een placebo. Met placebo-effect wordt steeds de verbeterde prestatie of gemoedstoestand van de proefpersoon of de onderzoeksgroep bedoeld. Levine en de zijnen waren in 1978 de eersten om de rol van het EOS bij analgesie onder invloed van placebo te onderzoeken. Analgesie is pijnstilling of pijnverdooving.

Levine's onderzoek naar de rol van het EOS.

Kort voor dit onderzoek waren endorfinen, endogene opioïde stoffen, ontdekt. Levine et. al. wilden met gebruikmaking van de stof naloxone, een bekende opiaten-antagonist, onderzoeken of het endogene opioïde systeem (EOS) een rol speelt bij placebo-analgesie. Bij 51 patiënten werd een verstandskies getrokken. Daarna werd hun pijnbeleving gemonitord. De helft van hen kreeg op twee tijdstippen een placebo toegediend, de anderen kregen eerst een placebo en op het tweede tijdstip de stof naloxone.

De primaire bevinding was dat de twee groepen een gelijke pijnbeleving hadden na de eerste placebo, maar dat de groepen na toediening van het tweede middel significant verschilden. De groep die naloxone had gekregen rapporteerde meer pijn dan de groep die twee maal de placebo kreeg.

Post-hoc hebben de onderzoekers gekeken naar de placebogroep en deze verdeeld in responders en nonresponders (zie ook Petrovic et. al., 2002). Responders waren proefpersonen bij wie de pijn verminderde of gelijk bleef na toediening van de placebo. Een nonresponder bleef pijn toename rapporteren. 39% van de oorspronkelijke placebogroep bleef placebo-responder. Na data-analyse was opvallend dat placebo-nonresponders exact hetzelfde pijnbelevingspatroon lieten zien als naloxone-ontvangers. Hiermee is het duidelijk dat het placebo-effect bij de responders erg groot was. Er komen aanwijzingen uit het onderzoek naar voren dat wanneer naloxone als eerste wordt toegediend en placebo erna, de kans verkleind wordt dat een patiënt reageert op placebo.

De uitkomsten van het onderzoek bevestigden de gestelde hypothese dat activatie van het EOS de verklaring is voor placebo-analgesie.

Niet eerder dan dit onderzoek was er een neurofysiologische hypothese gesteld, laat staan bevestigd, die het placebo-effect verklaarde. Latere onderzoeken hebben zich sindsdien met name gericht op fysiologische processen die op gang komen na toediening van een placebo en het onderzoek van Levine blijft het meest geciteerde waar het placebo-onderzoek betreft. Maar er is ook kritiek geleverd op de onderzoeksopzet zoals Levine hanteerde. Met name het feit dat de naloxone niet verholen is toegediend, heeft stof doen opwaaien (Goldstein en Grevert, 1978 en Ter Riet et. al., 1996). Het is immers niet uitgesloten dat de naloxone-toediening in zichzelf een nocebo-effect teweegbracht, waarbij een ander systeem dan het EOS in werking trad. Daarenboven is er een aantal onderzoeken gedaan, waarbij naloxone niet aantoonbaar de placeborespons ophief (Grevert en Goldstein, 1978 en Posner en Burke, 1985).

Om duidelijkheid te scheppen omtrent de rol van het EOS in de placeborespons, hebben Ter Riet en anderen in 1998 een meta-analyse gedaan.

De meta-analyse van Ter Riet.

Omdat er in de wetenschappelijke literatuur nogal wat kritiek is gegeven omtrent de onderzoeksopzet en het al dan niet verholen toedienen van endorfinerge (ant-)agonisten en placebo, is in deze studie een strenge selectie gemaakt ten aanzien van de te analyseren onderzoeken. Alleen geïncludeerd werden onderzoeken die zowel een no-treatmentgroep hadden (waarbij de placebo en de werkzame stof verholen werden toegediend) als een placebogroep (waarbij de werkzame stof verholen werd toegediend, maar er openlijk een placebo werd verstrekt met de suggestie dat het de pijn zou doen verminderen). In 50% van de beschikbare onderzoeken is er een significante antagonistische werking van naloxone op placebo-analgesie waargenomen.

De onderzoekers komen tot de slotsom dat placebo-analgesie een realiteit is en dat endogene opiaten een rol spelen in het mechanisme van de placeborespons.

De onderzoekers zijn kennelijk overtuigd door hun resultaat. Maar zes onderzoeken is niet veel voor een meta-analyse. Als hiervan slechts de helft wijst in een bepaalde richting, kan deze moeilijk als bewezen beschouwd worden.

In opioïde analgesie spelen zowel gebieden in de hersenstam als delen van de cortex een rol. Om te onderzoeken of dezelfde gebieden bij placebo-analgesie een rol spelen, hebben Predrag Petrovic en collega's in 2002 hier onderzoek naar gedaan.

Het verschil tussen opioïde en placebo-analgesie volgens Petrovic.

Dat de hersenstam van belang is bij opioïde analgesie is reeds lang bekend. Er is echter bewijs dat de rostrale anterior cingulate cortex (rACC) eveneens een belangrijke structuur is bij pijnbeleving. Omdat dit hersengebied onderdeel uitmaakt van de cortex, heeft het een hogere-orde functie. Dit maakt het waarschijnlijk dat de rACC dezelfde rol vervult bij zowel opioïde, als bij placebo-analgesie. Middels PET werd de regionale cerebrale bloedtoevoer gemeten bij pijn met toediening van een opioïde pijnstillers (het opiaat remifentanyl) of met een placebo. De resultaten van het onderzoek lieten zien dat het opioïde netwerk veel diffuser is, dan het placebonetwerk. De twee netwerken overlappen in de laterale orbitofrontaal cortex (OFC), maar voornamelijk, zoals de hypothese voorspelde, in de rACC. Omdat rACC-activering covarieert met activering van opioïde structuren in de hersenstam zowel bij pijn met een opiaat, als bij pijn met een placebo, maar niet bij pijn alleen, concluderen de onderzoekers dat de rACC in sommige gevallen directe controle uitoefent over pijnbestrijdende systemen van de hersenstam.

De waarneming dat de placeborespons eveneens bestond uit activering van de laterale OFC is noemenswaardig, omdat stimulatie van dit gebied bij ratten en primaten ook tot pijnstilling leidt.

Post-hoc hebben de onderzoekers nog gekeken naar de mate van placeborespons. De onderzoeksgroep werd verdeeld in sterke placebo-responders en zwakke placebo-responders. Deze twee groepen werden met elkaar vergeleken ten aanzien van activering van de rACC. Het bleek dat proefpersonen die weinig baat hadden bij de placebo ('low responders'), de rACC nauwelijks activeerden na toediening van het werkzame opiaat. Aan de hand van deze bevinding stellen de onderzoekers de hypothese dat personen met een sterke placeborespons een meer efficiënt opioïde systeem hebben.

Dit onderzoek toont aan dat er verschillen zijn tussen het opioïde systeem (waar naloxone en opiaten op inwerken) en het systeem dat geactiveerd kan raken door placebo. Omdat beide systemen even effectief de pijnbeleving beïnvloeden, is de weg geplaveid voor nieuw onderzoek naar pijnstillende middelen en met name de betekenis van de OFC hierbij.

Het Dopaminerge Reward systeem

De ziekte van Parkinson is één van de aandoeningen waar stelselmatig een significant placebo-effect wordt waargenomen (Shetty et.al., 1999 en De la Fuente, Schulzer en Stoessl, 2002). Iemand die zich heeft toegelegd op het onderzoeken van de placeborespons bij Parkinson-patiënten is Raúl de la Fuente-Fernández. Zijn bevinding is dat met name het vrijkomen van dopamine in het striatum een rol speelt.

Het placebo-effect bij de ziekte van Parkinson

In hun artikel uit 2002 bespreken De la Fuente en Stoessl het verschijnsel kinesia paradoxa. Dit verschijnsel houdt in dat Parkinson-patiënten die in een vergevorderd stadium van de ziekte zeer beperkt zijn in hun handelen, in sommige situaties snelle en effectieve bewegingen kunnen maken. Een verklarende hypothese is dat de bij de ziekte beschadigde hersengebieden, toch geactiveerd kunnen raken in bepaalde situaties, hetzij door stimuli van buitenaf, hetzij door de psychologische respons op zulke stimuli. Hier gaat het dan om het vrijkomen van een substantiële hoeveelheid endogene dopamine in het beschadigde nigrostriatale dopaminerge systeem van patiënten.

Het dopaminerge systeem speelt een belangrijke rol bij mechanismen van beloning, het zogenaamde reward systeem. Het dopaminerge systeem heeft connecties met de nucleus accumbens, welke bekend staat als het 'pleziercentrum' van het brein. De meeste verslavende drugs worden gekarakteriseerd door hun vermogen dopamineniveaus in de nucleus accumbens te verhogen. Drugverslaving lijkt gerelateerd te zijn aan de belonende ervaring van het vrijkomen van dopamine in dat gebied.

Het is de vraag of het vrijkomen van dopamine een reactie is op de ervaring van een beloning, of een reactie is op de verwachting van een beloning. Nu er aanwijzingen zijn dat de verwachting van een beloning volstaat voor het vrijkomen van dopamine in de nucleus accumbens, stellen De la Fuente en Stoessl de hypothese dat, wanneer dit ook geldt voor het nigrostriatale deel van het reward systeem, het placebo-effect bij de ziekte van Parkinson gerelateerd kan zijn aan de verwachting van een medische verbetering en zijn werking heeft via dopaminerge activiteit in het striatum.

Om deze hypothese te toetsen maakten zij gebruik van [¹¹C]raclopride en positron emissie tomografie (PET). Van raclopride is bekend dat het bindt met dopamine-receptoren. Met PET is het 'binding potential' van raclopride te meten. Een daling van het binding potential is evenredig met een toename van vrijgekomen dopamine. Na toediening van een zoutoplossing, was er sprake van een significante daling in binding potential bij alle patiënten. De daling was in dezelfde orde van grootte als verkregen wordt bij toediening van therapeutische doses levodopa of apomorfine. Een tweede bevinding was dat naarmate er meer endogene dopamine vrijkwam, proefpersonen meer symptoomverlichting rapporteerden. Dit suggereert een dosis-afhankelijke relatie tussen het vrijkomen van dopamine en de magnitude van het placebo-effect. Tenslotte kwam uit het onderzoek naar voren dat de dopamine vrijkwam onder de verwachting van en niet ten gevolge van een belonende ervaring.

De conclusie van het onderzoek is dat placebo's het reward systeem kunnen activeren en dat dit het pad is via welk placebo's een positief effect hebben op symptomen van de ziekte van Parkinson.

Omdat de ziekte van Parkinson gekenmerkt wordt door dopamine-deficiëntie, en het reward-circuit drijft op dopaminerge activiteit, is de link tussen beide snel gelegd. Opvallend is de gevonden magnitude van het placebo-effect. Deze is in dit onderzoek gelijk aan die bewerkstelligd door een therapeutische dosis medicatie. Het toedienen van een placebo geniet de voorkeur boven medicatie, omdat het een natuurlijke reactie betreft. Het is duidelijk dat bij de ziekte van Parkinson een grotere rol voor placebo in de klinische praktijk wenselijk is.

De Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-axis

Een sleutelsysteem in stemming en gedrag in het lichaam is de HPA-as. Deze bestaat uit drie organen, de hypothalamus, de hypofyse en de bijnierschors, die nauw met elkaar in contact staan. Via hormonen stimuleren of inhiberen de organen elkaar, waardoor er sprake is van een zogenaamde feedback-loop. De schommelingen van de as vormen een homeostase. Omdat de HPA-as in verband staat met het EOS en het dopaminerge systeem (welke beide geïmpliceerd worden bij placebo-mechanismen, zie eerder), is Leo Sher van mening dat er een rol is weggelegd voor de HPA-as in de werking van placebo. In zijn artikel uit 2003 legt hij uit waarom.

De rol van de HPA-as bij placebo-mechanismen

Sher onderschrijft de bevindingen dat het EOS en endogene dopamine van belang zijn in het mechanisme van de placeborespons. Ook hij is ervan overtuigd dat er een belangrijke neurobiologische basis is voor het verschijnsel. Hij legt de werking van de HPA-as uit. In de hypothalamus wordt het corticotropin-releasing hormoon aangemaakt (CRH). Dit hormoon stimuleert het vrijkomen van het hormoon adrenocorticotropine (ACTH) in de hypofyse. ACTH op zijn beurt stimuleert de bijnierschors tot het afgeven van cortisol. Cortisol tenslotte, voert weer terug naar de hypothalamus en de hypofyse en inhibeert de afgifte van CRH en ACTH. Niet alleen spelen bovengenoemde hormonen een belangrijke rol bij stress, ook heeft cortisol effecten op stemming en gedrag, op het geheugen en cognitieve vaardigheden als aandachtregulatie en planning. Ook zijn ACTH en CRH-niveaus verhoogd bij depressieve patiënten.

Om de werking van de HPA-as te testen in individuele proefpersonen, wordt vaak gebruik gemaakt van dexamethasone. Dit is een synthetische glucocorticoïde, die door het brein opgevat wordt als cortisol en hierdoor bij toediening de hypofyse (en wellicht ook de hypothalamus) belemmert in de afgifte van haar hormoon. Onderzoek heeft uitgewezen dat proefpersonen bij wie de HPA-activiteit niet wordt onderdrukt door dexamethasone, ook verminderd vatbaar zijn voor placebo (nonresponders). Deze bevinding geeft aan dat de HPA-as betrokken is bij placebo-mechanismen.

Er zijn legio interacties aangetoond tussen het EOS en het HPA-systeem. Naloxone stimuleert cortisol-afgifte, morfine stimuleert de aanmaak van ACTH en CRH en endogene opiaten verminderen de reactie van de hypofyse en de bijnierschors onder stress. Ook is er in een groot aantal studies reactiviteit gevonden van endogene dopamine met het HPA-systeem. De conclusie van Sher is dat hij aannemelijk heeft gemaakt dat de HPA-as een rol speelt in placebo-mechanismen ten aanzien van stemming en gedrag en ook het immuunsysteem. Hij stelt de hypothese dat modulatie van de as door het EOS of dopaminerge systeem ten grondslag ligt aan de placeborespons.

Sher heeft niet zelf een experiment gedaan, waarbij hij veranderingen in de HPA-cascade onderzoekt bij placebo. Het bewijs dat hij aanvoert voor een rol van de HPA-as bij de placeborespons is indirect. Er zou een andere verklaring kunnen zijn voor het feit dat proefpersonen bij wie de HPA niet onderdrukt wordt door dexamethasone, verminderd placeboresponsief zijn. Sher verduidelijkt wel dat er 'iets aan de hand is' met placebo-responders en –nonresponders. Hier ligt een belangrijke taak voor onderzoek in de toekomst.

Andere verklaringen

Omdat het placebo-effect bij sommige aandoeningen sterk is, maar bij andere niet optreedt, zocht Dylan Evans in 2004 naar overeenkomsten. De overeenkomsten die hij zag in placebo-gevoelige aandoeningen, leidden hem ertoe de verklaring voor het effect te zoeken in de acute-fase respons.

De rol van de acute-fase respons bij placebo-mechanismen

Evans bouwt zijn pleidooi rond kritiek op het onderzoek van Hrobjartsson en Gotsche (2001). Zij hebben een meta-analyse gedaan van alle onderzoeken die zij konden vinden, die zowel een placebo- als een no-treatmentgroep hadden. Hun conclusie was dat er geen sprake was van een significant placebo-effect. Alleen bij het verschijnsel pijn moesten ze toegeven dat de placebo effectieve verlichting kan bieden. Evans vindt het resultaat niet verrassend, omdat de placebo geen panacee is, geen wondermiddel dat alle aandoeningen kan genezen. Hij somt onderzoeken op, waarbij de placebo effectief is gebleken en komt tot de volgende lijst van aandoeningen die placebo-vatbaar zijn. Pijn, zwelling, maagzweren, depressie en angst. Evans maakt aannemelijk dat al deze aandoeningen te maken hebben met activatie van de acute-fase respons.

Wanneer er sprake is van een ontsteking, treden de vier klassieke symptomen op, te weten zwelling, roodheid, hitte en pijn (tumor, rubor, calor en dolor). Sinds kort zijn aan deze set toegevoegd de psychologische aspecten lethargie, apathie, vermindering van eetlust en toegenomen pijngevoeligheid, samengevat onder de term 'sickness behaviour'. De genoemde vier klassieke symptomen vormen samen met sickness behaviour het pakket aan processen dat heden ten dage de acute-fase respons (AFR) genoemd wordt.

Vervolgens brengt Evans de vijf placeboresponsieve aandoeningen in verband met de acute-fase respons. Pijn en zwelling zijn zowel placeboresponsief als onderdeel van de AFR.

Maagzweren zijn een ontsteking en ontlokken eveneens een AFR. De belangrijkste symptomen van depressie vertonen veel gelijkenis met de 'sickness behaviour' in de AFR, wat ertoe heeft geleid dat sommige artsen suggereren dat depressie een ontstekingsziekte is.

Onderzoek heeft uitgewezen dat depressieve patiënten verhoogde niveaus van AFR-geassocieerde markers in hun bloed hebben. Er gaan ideeën op dat depressie te maken zou

kunnen hebben met chronische activatie van de AFR. Bij de laatste placeboresponsieve aandoening, angst, speelt cortisol een belangrijke rol. Er is sprake van een toename van cortisol bij angst en hoewel cortisol ontstekingsremmend werkt, kan het zo zijn dat de AFR zorg heeft gedragen voor de cortisol-toename. Met deze overpeinzingen heeft Evans het immuunsysteem aangewezen als oorzaak van het feit dat sommige aandoeningen placeboresponsief zijn en andere niet.

Evans erkent de bewijzen die in de loop der jaren zijn geleverd, sinds het eerder genoemde experiment van Levine et. al. (1978), dat endogene opiaten een rol spelen bij de placeborespons. Hij zou graag de AFR in verband brengen met het endogene opioïde systeem (EOS), ware het niet dat het begrip van de werking van beide systemen nog zo gebrekkig is. Een aanwijzing dat er samenhang is, vindt Evans in een onderzoek waarbij na toediening van naloxone, een onder placebo afgenomen zwelling terugkeerde.

Ter conclusie stelt Evans de hypothese dat het mechanisme van placebo werkt door onderdrukking van de immunitaire respons AFR. Hij erkent dat zijn hypothese omver wordt geworpen als een aandoening die niets met de AFR te maken heeft, placeboresponsief blijkt te zijn.

Evans gaat uit van de aanname dat pijn met de acute-fase respons geassocieerd is, omdat één van de klassieke symptomen van de AFR dolor, pijn, is. Maar hij geeft geen bevredigend antwoord op de vraag of hij van mening is dat er in alle gevallen van pijn sprake is van activatie van de AFR. De bochten waarin Evans zich wringt om angst op een logische manier te verbinden aan de AFR en om te suggereren dat depressie een ontstekingsziekte is, maken een weinig betrouwbare indruk. Tenslotte schittert de ziekte van Parkinson van afwezigheid in het betoog van Evans. Deze ziekte wordt immers door velen als placeboresponsief beschouwd (Shetty et.al., 1999). Hoewel de oorzaak van Parkinson nog niet eenduidig is aangetoond, spelen ontstekingsprocessen ook hier wel degelijk een rol (Teismann en Schulz, 2004). Wellicht geven onderzoeksbevindingen in de toekomst meer aanleiding om Evans' stelling serieus te nemen, dan zijn eigen pleidooi tot dusver.

In hetzelfde jaar als Evans, bracht Matthew Lieberman (met collega's) de placeborespons in verband met zijn eerder geformuleerde 'disruption theorie'. In het artikel uit 2004 worden de theorie beschreven en een experiment uitgevoerd. De verklaring voor placebo-analgesie wordt gezocht in cognitieve onderdrukking van het pijnsignaal.

De rol van disruption theorie bij placebo-mechanismen

De disruption theorie stelt dat wanneer er bij een individu sprake is van automatische negatief-affectieve processen, er ook bewuste en bedachtzame processen op gang komen, welke de negatief-affectieve processen tot stilstand brengen. De theorie komt voort uit de gedachte dat wanneer de automatische (negatief-affectieve) processen niet onderbroken zouden worden, het individu een verminderde capaciteit heeft om de oorzaak ervan aan te pakken. Het automatische proces wordt voorgesteld als een alarmbel, die rinkelt wanneer daar aanleiding toe is. Maar om actie te ondernemen ten aanzien van die aanleiding (een negatief-affectieve situatie), moet die alarmbel eerst ophouden met rinkelen. De disruption theorie veronderstelt dat er sprake is van een feedback-mechanisme, waarbij het bewuste denken aan een negatieve gemoedstoestand de reactiviteit van hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor negatief-affectieve processen vermindert. Volgens de theorie is de rechter ventrolaterale prefrontaalcortex (rVLPFC) het gebied waar dit bewuste denken aan negatief-emotionele toestanden gezeteld is. De belangrijkste gebieden die activeren onder negatief-affectieve stimulatie, zijn de dorsale anterieure cingulate cortex (dACC) en de amygdala.

Om te onderzoeken of de implicaties van de disruption-theorie van toepassing zijn op placebo-mechanismen, hebben de onderzoekers een opzet gemaakt met patiënten met chronische darmpijnen (IBS). Een rectale stimulatie werd gegeven, die wat pijn en ongemak betreft vergelijkbaar is met symptomen van IBS. Tijdens deze stimulatie werd middels PET-tomografie de activiteit van de dACC en de rVLPFC gemeten. Dit was de voormeting. Proefpersonen kregen vervolgens een drieweekse placebo-kuur en moesten dagelijks hun pijn en last in een logboek bijhouden. Aan het eind werd de procedure van de voormeting herhaald.

71% van de proefpersonen rapporteerde een verbetering van symptomen. Hoewel activiteit in de dACC niet verschilde bij de voor- en de nameting, was er wel een lokatie in dit gebied waarvan de activiteit negatief correleerde met symptoomverbetering. Met andere woorden er was een plek in de dACC die minder actief was, naarmate proefpersonen meer baat hadden bij de placebo. Voor activatie van de rVLPFC gold hetzelfde. Er was geen significant verschil in activatie tussen voor- en nameting, maar een enkel cellencluster correleerde negatief met

symptoomverbetering. De twee genoemde cellenclusters correleerden eveneens significant en negatief met elkaar. Hoe meer activiteit in de rVLPFC, hoe minder activiteit in de dACC. Wanneer er gecorrigeerd werd voor de invloed van de dACC, was de correlatie tussen het rVLPFC-cluster en symptoomverbetering niet meer significant, wat erop wijst dat de rVLPFC via de dACC zorg draagt voor pijnverlichting.

Met deze resultaten beschouwen de onderzoekers de vooraf gestelde hypothese als bevestigd.

Een zwaktebod in deze studie is het feit dat de onderzoekers, omdat de activiteit in de hersengebieden als geheel geen correlatie vertoonde, post-hoc op zoek gingen naar een cellencluster in het ene en één in het andere hersengebied, die significant correleerden. Dat deze methode de toets van de kritiek niet kan doorstaan, moge duidelijk zijn. Maar het is begrijpelijk dat wanneer men 52 proefpersonen twee klysma's geeft en hen twee maal rectaal een ballonnetje inbrengt om darmpijnen op te wekken, een significant resultaat redelijkerwijs niet mag uitblijven.

Er kan veel over de werking van de placebo nagedacht worden. In 2004 publiceerde Richard Kradin een eloquent stuk psychodynamische filosofie ten aanzien van de placeborespons.

Een filosofische verklaring voor het placebo-effect

De verhandeling vangt aan met een korte beschrijving van de placebo in de geschiedenis van de heelkunde. Vervolgens wordt een theorie aangehaald van Smith in 2002, die stelt dat de mens beschikt over psychobiologische responsen die bijdragen tot een gevoel van welzijn. Hij noemt deze responsen functionele salutogene mechanismen van het brein en vat hieronder (onder meer) humor, liefde, religie en de placeborespons. De hersengebieden die hierbij van belang zijn, maken alle deel uit van het reward-circuit. Zowel dopaminerge, als serotonerge en opioïde neurotransmitters spelen een rol bij het ervaren van en verlangen naar genot en hedonie. Er zijn bevindingen die suggereren dat deze reward-pathways zich ontwikkelen onder invloed van opvoeders in de vroege jeugd en ook dat bepaalde vormen van zelfregulatie afhangen van de neurofysiologie van deze pathways.

Kradin sluit zich aan bij een hypothese gesteld door Edelman en Tononi (2000), die voorstellen dat het concept van een 'zelf' niet alleen slaat op het bewustzijn van individuele ervaringen, maar ook op een impliciete herinnering van de fysiologische toestand welke de norm is voor het individu. Met andere woorden de globale psychosomatische staat van zijn van de persoon.

Kradin brengt vervolgens de twee hypothesen tezamen waarbij placebo's de functionele salutogene rol spelen van het terug in de bekende fysiologische staat brengen van het individu. Omdat sommige onbalans van lange duur kan zijn, benadrukt Kradin dat de normale fysiologische toestand wordt bepaald onder invloed van de opvoeders in de vroege jeugd.

Kradin stelt expliciet dat zijn hypothese toetsbaar is, maar het wordt in zijn verhandeling niet goed duidelijk hoe dan. Alleen dat er fMRI of PET bij benodigd is. En hoewel het heel verfrissend is eens een wat meer beschouwelijke benadering van het placebofenomeen aan te treffen in de wetenschappelijke literatuur, verduidelijkt het weinig omtrent het in de ondertitel van het stuk genoemde 'functionele mechanisme' van de placeborespons.

Meer interessante onderzoeksbevindingen

Zoals Leo Sher al beschreef in zijn onderzoek, zijn er interacties tussen drie systemen die geïmpliceerd worden bij de placeborespons. Het gaat hier om het EOS, de HPA-as en het dopaminerge systeem. Dat deze drie nauw in contact staan met elkaar, bevestigen Schlussman, Nyberg en Kreek in 2002. Alledrie de systemen spelen een rol bij agressie en worden in rep en roer gebracht door zowel cocaïne als de anabole steroïde nandrolone. Dr. Kreek heeft zichzelf tot doel gesteld meer duidelijkheid te scheppen in de wisselwerking tussen de systemen. In haar artikel in 1996 presenteert zij veel gegevens, waaruit eveneens de interactie blijkt. Opiaten, zoals heroïne en morfine, onderdrukken de HPA-activiteit. Ontwenningssverschijnselen na langdurige opioïde verslaving, zijn het gevolg van activatie van het HPA-systeem. Ook is het zo dat een klasse van endogene opiaten (te weten pro-opiomelanocortine, POMC) direct betrokken is bij de feedback-loop van de HPA-as. De expressie van ACTH onder invloed van CRH geschiedt via POMC. Met deze bevinding zijn het EOS (waar POMC deel van uitmaakt) en de HPA-as onlosmakelijk en functioneel met elkaar verbonden. In dit artikel verwijst Kreek ook naar onderzoek van haarzelf en anderen, waarin de hypothese wordt bevestigd dat het EOS invloed heeft op het dopaminerge systeem. Met name het endogene opiaat dynorfine speelt hierbij een rol en moduleert (lees: inhibeert) dopamine-activiteit hetzij aan de neuronale synaps, hetzij aan het cellichaam. Een onderzoek van Johansen e.a. in 2003, heeft geen toename van beta-endorfine gevonden bij de placeborespons. Beta-endorfine komt vrij onder invloed van de precursor POMC.

Er zijn theorieën die stellen dat het placebo-effect werkt door conditionering. Eerdere ervaringen bij de dokter hebben je geleerd dat je er beter van wordt, en zodoende werkt een placebo via diezelfde fysiologische processen. De andere invalshoek is die zoals De la Fuente kiest. Daar wordt uitgegaan van een psychologische invloed op fysiologische processen en speelt niet de hoeveelheid eerdere ervaringen, maar de magnitude van de verwachting de grootste rol bij het placebo-effect. Fabrizio Benedetti en de zijnen proberen licht in de duisternis te scheppen, onder meer met hun onderzoek uit 2003. In dit onderzoek werd ook gebruik gemaakt van nocebo-instructies. Hierbij wordt verbaal de suggestie gewekt dat het middel de pijn zal doen verergeren, of prestaties zal doen verminderen.

De rol van conditionering en verwachtingen bij het placebo-effect

De onderzoekers proberen onderscheid te maken tussen de mate waarin conditionering en verwachtingen bijdragen tot het placebo-effect. Zij hebben hiervoor gezonde proefpersonen onderzocht bij pijn en hormonale afscheiding en de motorische vaardigheid van Parkinson-patiënten.

In de pijntrial werd ischemische pijn opgewekt en een placebo- (en ook nocebo-)effect werd gemeten op basis van het aantal minuten dat verstreek tot proefpersonen de pijn als 'ondraaglijk' kwalificeerden. Er waren groepen bij die geconditioneerd en groepen zonder conditionering. De bevinding van het onderzoek was dat verbale instructies die een verwachting opwekken, meer invloed hadden op de pijntolerantie (of gebrek daaraan) van de proefpersonen, dan conditionering.

In de trial met Parkinson-patiënten werd gemanipuleerd met een geïmplanteerde elektrode, die van buitenaf bediend kon worden. Er werden zowel placebo- als nocebo-instructies gegeven. De bevinding was dat met name de nocebo-instructie leidde tot een significante vertraging van de handbeweging. Ook al waren patiënten geconditioneerd met het uitzetten van de stimulator, onder placebo-instructies was er geen vertraging van de motoriek. In deze trial hadden verbale instructies eveneens een grotere invloed op de uitkomst dan conditionering.

In de trial die zich concentreerde op hormonale afscheiding (een volkomen onbewust proces), bleek dat er na twee dagen van conditionering met een werkzaam middel, er een effect was op de hormonale huishouding na toediening van een placebo, maar dat de verbale instructie geen invloed had.

De conclusie van het onderzoek luidde dat de placeborespons bij pijn en motoriek beïnvloed wordt door verbaal gewekte verwachtingen, zelfs daar waar eerder geconditioneerd is. En hoewel conditionering toch een effect kan hebben bij deze bewuste processen, is het omgekeerde niet waar. Conditionering beïnvloedt de placeborespons bij onbewuste processen als hormoonafschiding, terwijl verbaal gewekte verwachtingen hier geen enkele rol spelen.

In 2000 heeft Brody geprobeerd om tot dan toe bekende informatie en theorieën omtrent het placebo-effect in een model samen te brengen. Hiermee wil hij een voorzet geven om de heilzaamheid van de placebo in de praktijk van huisartsen te brengen.

Het meaning-model en placebo

Brody legt het meaning-model uit, waarbij de betekenisgeving aan de ziekte een belangrijke rol speelt bij het placebo-effect. Het placebo-effect heeft de grootste kans zich voor te doen, wanneer de betekenisgeving aan een ziekte een positieve wending krijgt. Dit kan gebeuren wanneer de patiënt een of meerdere van de volgende drie dingen ervaart; dat er naar hem geluisterd wordt en er een duidelijke verklaring wordt gegeven voor zijn aandoening, dat hij zorg en betrokkenheid ervaart van zijn omgeving, en dat de patiënt het gevoel krijgt invloed te hebben op, of controle over, zijn symptomen. Hierbij is een belangrijke rol weggelegd voor een huisarts die bij de patiënt een geloofwaardige reputatie heeft opgebouwd.

Ook besteedt Brody aandacht aan de eerder genoemde twee factoren die een rol spelen bij de magnitude van de placeborespons, te weten conditionering en verwachting.

Tenslotte erkent Brody de drie meest aangewezen processen die op neurofysiologisch niveau zorg dragen voor de placeborespons, het EOS, de HPA-as en de AFR (in dit artikel breder genoemd psychoneuroimmune response). Zonder waardeoordelen te vellen krijgen alle een positie in een stroomschema, waarbij de mate waarin aan de voorwaarden van het meaning-model wordt voldaan de eerste randvoorwaarde schept, de activatie van hersengebieden onder invloed van conditionering of verwachtingen de tweede en als derde randvoorwaarde voor de vorm, de magnitude en de subjectieve ervaring van het placebo-effect, het geactiveerde neurofysiologische pad van invloed is.

Het artikel vervolgt verder met aanwijzingen voor de huisarts hoe de randvoorwaarden waar hij invloed op kan hebben optimaal te benutten.

Veel artikelen die zich richten op onderzoek naar het placebo-effect worden beëindigd met een aanbeveling om de placebo een meer prominente plaats te geven in de klinische praktijk. Brody is zelf huisarts en publiceerde dit artikel in het Journal of Family Practice. Hiermee zijn opnieuw het belang en de verdienste van de placebo in de geneeskundige praktijk onderstreept en uitgedragen.

Veranderde hersenactiviteit onder placebo

Een aantal onderzoeken heeft middels verscheidene brain-imaging technieken (zoals PET, EEG, fMRI of single cell recording) metingen gedaan om veranderingen in hersenactiviteit onder placebo te meten. In chronologische volgorde is dit een aantal.

Leuchter et. al. (2002). Middels electroencephalografie (EEG) hebben de onderzoekers de hersenactiviteit van depressieve patiënten gemeten. Na blinde dataverzameling zijn de proefpersonen in vier groepen verdeeld, te weten medicatie-responders, medicatie-nonresponders, placebo-responders en placebo-nonresponders. Er was een verschil in EEG-metingen tussen placebo-responders en medicatie-responders in de prefrontaalkwab, hoewel er geen verschil was tussen deze groepen in de daling en het verloop van de daling van depressiescores. Beide groepen hadden significant en evenveel baat bij de ‘therapie’, maar de weg via welke deze baat wordt bereikt lijkt te verschillen tussen placebo en werkzame antidepressiva.

Mayberg et. al. (2002). Met PET-scans werd glucose-metabolisme in het brein gemeten bij depressieve mannen. De respons op zowel fluoxetine als op placebo werd vastgesteld. Bij placebo werden toenames in metabolisme waargenomen in de prefrontale anterieure cingulate, de premotorische, pariëtale, posterieure insula en de posterieure cingulate. Dalingen in metabolisme traden onder placebo op in de subgenuale cingulate, de parahippocampus en de thalamus. Al deze veranderingen overlappen met de resultaten van de fluoxetine-groep, met dien verstande dat er bij deze groep nog toename in metabolisme was in de hersenstam, en dalingen in het striatum, anterieure insula en de hippocampus. Net als bij Leuchter et. al. was de klinische verbetering die proefpersonen rapporteerden ten aanzien van hun depressieve symptomen bij fluoxetine en placebo vergelijkbaar.

Wager et. al. (2004). Middels functionele magnetic resonance imaging (fMRI) hebben de onderzoekers hersenactiviteit gemeten bij pijn, zonder en met een ‘pijnstillende’ placebo-crème. Er is onderscheid gemaakt tussen activiteit tijdens de pijn en bij anticipatie van pijn. De resultaten waren dat placebo-analgesie gerelateerd is aan daling van hersenactiviteit in de thalamus, insula en anterieure cingulate cortex. Pijnanticipatie ging gepaard met een toename aan activiteit in de dorsolaterale prefrontaalcortex en de orbitofrontaalcortex.

Benedetti et. al. (2004). De onderzoekers onderzochten middels single cell recording of activiteit van neurons in de subthalamische nucleus (STN) veranderde onder invloed van placebo. Om de placeborespons te optimaliseren is er vooraf geconditioneerd met apomorfine (een krachtig antiparkinsoniaans middel). Niet alleen is aangetoond dat er met een placebo significante vermindering was van de frequentie van het vuren van neurons in de STN, er was eveneens een significante verandering in de verhouding van uitbarstende versus niet-uitbarstende neurons, tussen placebo-responders en placebo-nonresponders.

Discussie

Het endogene opioïde systeem lijkt een belangrijke rol te spelen bij het mechanisme van het placebo-effect, de placeborespons (Ter Riet et. al., 1998). Zelfs onderzoekers die een ander systeem de sleutelrol toedichten, geven aan dat het op zijn minst samenwerkt met het EOS (Sher, 2003 en Evans, 2005).

De andere twee systemen die als kandidaat zijn voorgedragen, de HPA-as en het dopaminerge systeem, hebben reciprocale banden met het EOS (Kreek, 1996 en Schlussmann et. al., 2002). Hierdoor zijn ze onmogelijk los te koppelen van het EOS en kunnen zij nooit solo het placebo-effect bewerkstelligen. Voor de acute-fase respons geldt hetzelfde.

Hoewel er ook vraagtekens zijn gesteld bij het onderzoek naar de rol van het EOS (Grevert en Goldstein, 1978 en Posner en Burke, 1985), geven hedendaagse brain-imaging technieken sterke aanwijzingen voor de betrokkenheid van endorfinen en hun receptoren bij de reactie op met name 'pijnstillende' placebo's (Petrovic et. al., 2002 en Wager et. al., 2004).

De artikelen die besproken zijn, maken duidelijk dat het placebo-effect zich niet alleen afspeelt in de beleving van de patiënt, maar zorg draagt voor aantoonbare fysiologische veranderingen in het lichaam, die verklaarbaar een verlichtende werking hebben op de symptomen van bepaalde aandoeningen. Deze conclusie is in overeenstemming met die van David Rowbotham, die stelt dat het verkeerd is aan te nemen dat er bij de placeborespons sprake is van denkbeeldige pijn, of 'malingering', het zich opzettelijk als ziek voordoen. Veel klinici kijken nu nog wel met deze bril naar het verschijnsel (Rowbotham, 2001).

Het EOS is, zoals onder meer blijkt uit brain-imaging, heel diffuus. Opiïde receptoren bevinden zich verspreid over de hele cortex en delen van de hersenstam. Aangenomen dat het EOS per definitie onderdeel is van de placeborespons, kunnen onderzoeken waarbij er een functionele link wordt gelegd tussen twee structuren in het brein (zoals het geval is bij Lieberman, 2004) niet aangenomen worden als voldoende verklaring. De hoop op het aanwijzen van één hersenstructuur die verantwoordelijk is voor de placeborespons, is vervlogen. Wat actueel blijft in het zoeken naar de werking van de placebo, is *hoe* verwachtingen of hoop kunnen leiden tot de neurofysiologische veranderingen, zoals die in placebo-onderzoeken worden aangetroffen (Benedetti et. al., 2003).

De opsomming van onderzoeken zoals hierboven is gedaan, bouwt een sterke zaak voor de placebo. Het effect is groot in hen die vatbaar zijn voor placebo en lichamelijke reacties zijn aangetoond. Het wordt tijd dat de placebo serieus wordt genomen en er niet betuttelend over gedaan wordt. Schattingen van het percentage placebo-responders variëren tussen éénderde en de helft van proefpersonen. Reden genoeg, lijkt me, om de placebo een gevestigde positie te geven in de klinische praktijk. Ethische bezwaren worden verzwakt door het toenemende bewijs dat de placebo werkelijk een heilzame reactie teweeg brengt. Als de huisarts nu een recept uitschrijft met de mededeling dat 'er een grote kans is dat dit middel de klachten doet verminderen, zo niet verhelpt', is er geen sprake van misleiding.

Het is hierbij wel belangrijk om een goed beeld te hebben van de aandoeningen waarbij de placebo van dienst kan zijn. Zoals Evans al aangaf, niet alle aandoeningen zijn placeboresponsief. Onderzoek hiernaar is geboden en moet zich richten voorbij pijn.

Pijnparadigmata zijn voor placebo-onderzoek tot dusver favoriet geweest. Maar de tijd is rijp voor structureel en systematisch onderzoek naar het domein van de placebo, waarbij haar werkzaamheid niet langer ter discussie staat. Omdat er nu al in de meeste klinische trials een placebogroep wordt geïnccludeerd, zou het verstandig zijn als er een standaardanalyse wordt uitgevoerd over deze groep. De groep moet gesplitst worden in responders en nonresponders en de magnitude van het effect bij responders dient vermeld. Die flauwekul dat de onderzoeken het te testen medicijn zo gunstig mogelijk uit de bus willen dwingen te komen en het placebo-effect zo insignificant mogelijk, moet eens afgelopen zijn.

Een ander aspect van placebo dat veel aandacht verdient is het verschil tussen placebo-responders en placebo-nonresponders. Het zou kunnen zijn dat er een genetische aanleg is voor placebo-responsiviteit. Zoals gebleken is in de onderzoeken van onder anderen Leuchter (et. al., 2002) en Mayberg (et. al., 2002), kunnen placebo-responders evenveel baat hebben bij een placebo als bij een werkzaam middel. Het lijkt me duidelijk welke pil in deze situatie de voorkeur geniet.

In het onderzoek van Mayberg et. al. (2002) is middels een imaging-techniek zichtbaar gemaakt welke hersendelen bij depressie geactiveerd raakten onder placebo. Het werkzame antidepressivum fluoxetine werkte in dit onderzoek in op veel meer structuren en locaties. Mayberg suggereerde dat deze extra activatie wellicht de toegevoegde waarden heeft van een langere-termijnrespons en het voorkomen van terugval. Dit lijkt me een volkomen belachelijk idee. Ligt het niet meer voor de hand dat er bij fluoxetine sprake is van overkill? Waarom zou je ervan uitgaan dat een farmaceutisch middel dat schijnt te werken bij depressie precies genoeg doet en niet te veel? Onderzoek bij placebo-responders bij wie de vermindering van

klachten gelijk is aan die bij medicatie-responders, kan aanwijzingen bieden voor nieuwe medicijnen, die een minder generale impact hebben. Naar alle waarschijnlijkheid is de eerder genoemde overkill de oorzaak van bijwerkingen, welke na onderzoek bij placebo-responders tot een minimum beperkt kunnen worden, terwijl het profijt van het middel gelijk blijft. De beste nieuw ontwikkelde medicijnen zullen dan niet meer zijn die, die in effect het meest verschillen van placebo (zoals nu meestal het geval is), maar die, die het beste het activatiepatroon nabootsen dat zich bij placebo-responders voordoet.

Referenties

1. Bendesky, A. en Sonabend, A.M. On Schlepffuss' path: the placebo response in human evolution. *Medical Hypotheses* 2005; **64** (2): 414-416
2. Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S. en Rainero, I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience* 2003;**23** (10): 4315-4323
3. Benedetti, F., Colloca, L., Torre, E., Lanotte, M., Melcarne, A., Pesare, M., Bergamasco, B. en Lopiano, L. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neuroscience* 2004; **7**: 587-588
4. Brody, H. The placebo response. *The Journal of Family Practice* 2000; **49** (7): 649-654
5. De la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M. en Stoessl, A.J. The placebo effect in neurological disorders. *The Lancet* 2002; **1**: 85-91
6. De la Fuente-Fernández, R. en Stoessl, A.J. The placebo effect in Parkinsons disease. *Trends in Neuroscience* 2002; **25** (6): 302-306
7. Evans, D. Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Medical Hypotheses* 2005; **64**: 1-7
8. Goldstein, A. en Grevert, P. Placebo analgesia, endorphins and naloxone. *The Lancet* 1978; **2**: 1385
9. Grevert, P. en Goldstein, A. Endorphins: naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans. *Science* 1978; **199**: 1093-1095
10. Johanssen, O., Brox, J. en Flaten, M.A. Placebo and nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosomatic Medicine* 2003; **65**: 786-790
11. Kradin, R. The placebo response. *Perspectives in Biology and Medicine* 2004; **47** (3): 328-338
12. Kreek, M.J. Opiates, opioids and addiction. *Molecular Psychiatry* 1996; **1** (3): 232-254
13. Leuchter, A.F., Cook, I.A., Witte, E.A., Morgan, M. en Abrams, M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry* 2002; **159** (1): 122-129
14. Levine, J.D., Gordon, N.C. en Fields, H.L. The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet* 1978; **II**: 654-657
15. Lieberman et.al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *NeuroImage* 2004; **22**: 447-455
16. Mayberg H.S., Silva, J.A., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Mahurin, R.K., McGinnis, S. en Jerabek, P.A. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry* 2002; **159** (5): 728-737
17. Petrovic, P. et.al. Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; **295**: 1737-1740
18. Posner, J. en Burke, C.A. The effects of naloxone on opiate and placebo analgesia in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1985; **87**: 468-472
19. Riet, G. ter, Kessels, A.G.H. en Leffers, P. The mechanism of placebo? *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 1996; **3**: 158-160

20. Riet, G. ter, Craen, A.J.M. de, Boer, A. de en Kessels, A.G.H. Is placebo analgesia mediated by endogenous opioids? A systematic review. *Pain* 1998; **6**: 273-275
21. Rowbotham, D.J. Endogenous opioids, placebo response and pain. *The Lancet* 2001; **357**: 1901-1902
22. Schlussmann, S.D., Nyberg, F. en Kreek, M.J. The effects of drug abuse on the stress responsive hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the dopaminergic and endogenous opioid systems. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002; **106** (Suppl. 412): 121-124
23. Sher, L. The placebo effect on mood and behavior: possible role of opioid and dopamine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2003;**10**: 61-68
24. Shetty, N., Friedman, J.H., Kieburtz, K., Marshall, F.J. en Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clinical Neuropharmacology*. 1999; **22** (4): 207-212
25. Teismann, P. en Schulz, J.B. Cellular pathology of Parkinson's disease: astrocytes, microglia and inflammation. *Cell Tissue Research* 2004; **318** (1): 149-161
26. Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Cesey, K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M. en Cohen, J.D. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; **303**: 1162-1167