



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Placebo and nocebo effects on itch: An experimental approach

Bartels, D.J.P.

Citation

Bartels, D. J. P. (2020, November 18). *Placebo and nocebo effects on itch: An experimental approach*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138385>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138385>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138385> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bartels, D.J.P.

Title: Placebo and nocebo effects on itch: An experimental approach

Issue date: 2020-11-18

SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

CURRICULUM VITEA

PUBLICATIONS

DANKWOORD (ACKNOWLEDGEMENTS)

Samenvatting (Dutch summary)

Placebo- en nocebo-effecten zijn respectievelijk positieve en negatieve behandel-effecten, welke geen verband houden met het behandelingsmechanisme, maar welke kunnen worden toegeschreven aan de verwachtingen van de patiënt. Van placebo- en nocebo-effecten is bekend dat ze een rol spelen bij de behandel-effecten van verschillende symptomen en aandoeningen, vooral op het gebied van pijn. Het primaire doel van het huidige proefschrift was om de kennis van placebo- en nocebo-effecten op het gebied van jeuk te vergroten.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een overzicht gegeven van de empirische literatuur over placebo- en nocebo-effecten bij jeuk en de voorspellers van placebo- en nocebo-effecten bij jeuk met betrekking tot individuele kenmerken. Daarnaast werden deze bevindingen vergeleken met wat bekend is op het gebied van pijn. We lieten zien dat verwachtingsleren via verbale suggestie (het geven van mondelinge of schriftelijke informatie over de uitkomst van een bepaalde placebo of actieve behandeling) en conditionering ((associatief leren van een relatie tussen een geconditioneerde stimulus (bv. de kleur en vorm van een pil) en een ongeconditioneerde stimulus (bv. het actieve bestandsdeel in de pil)) placebo- en nocebo-effecten op jeuk kan induceren. Aansluitend bij bevindingen uit eerder onderzoek bij pijn, bleek dat de combinatie van beide procedures het meest veelbelovend is om placebo- en nocebo-effecten te induceren (zie ook hoofdstuk 3). Daarnaast kan jeuk 'besmettelijk' zijn: als we een ander zien krabben, krijgen we zelf ook jeuk en/of de neiging om te krabben. Verwachtingen lijken hierbij een rol te spelen. Dit fenomeen is karakteristiek voor jeuk en komt niet in dezelfde mate voor bij bijvoorbeeld pijn. Met betrekking tot voorspellers van placebo- en nocebo-effecten op jeuk en besmettelijke jeuk, laat voorlopig bewijs een mogelijke rol zien voor individuele psychologische kenmerken en persoonlijkheidskenmerken die verband houden met negatieve uitkomstverwachtingen, zoals neuroticisme, angst, depressie of piekeren, maar de resultaten zijn gemengd. Tot dusver zijn er geen eenduidige voorspellers voor placebo- en nocebo-effecten ten aanzien van jeuk gevonden.

In **Hoofdstuk 3** hebben we in een experiment de effecten onderzocht van verwachtingsleren via verbale suggestie, conditionering en de combinatie van beiden, voor het induceren van placebo- en nocebo-effecten op elektrisch geïnduceerde jeuk bij gezonde

deelnemers. Deze studie toonde aan dat significante placebo- en nocebo-effecten werden geïnduceerd wanneer de combinatie van conditionering en verbale suggestie werd toegepast in vergelijking met een controleprocedure. Wanneer de conditionering- en verbale suggestieprocedure afzonderlijk toegepast werden, resulteerde dit niet in significante placebo- en nocebo-effecten in vergelijking met de controleprocedure. De resultaten in deze studie zijn vergelijkbaar met onderzoek naar pijn en andere sensaties zoals misselijkheid, welke over het algemeen hebben aangetoond dat de grootste placebo- en nocebo-effecten worden verkregen wanneer verbale suggestie wordt gecombineerd met conditionering. Verder vonden we aanwijzingen dat individuele kenmerken gerelateerd aan negatieve uitkomstverwachtingen, zoals meer zorgen maken, hogere negatieve affectiviteit, minder hoop en minder extravertie, geassocieerd waren met grotere nocebo-responsen voor jeuk, terwijl er slechts één significante correlatie werd gevonden met placebo-effecten, namelijk dat grotere placebo effecten voor jeuk samenhangen met minder hoop.

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of het mogelijk was om eerder ontstane nocebo-effecten op jeuk op te heffen. Daartoe hebben we eerst nocebo-effecten geïnduceerd met betrekking tot elektrisch opgewekte jeuk bij gezonde deelnemers met behulp van conditionering en verbale suggestie. Vervolgens, om de nocebo-effecten te verminderen, werden positieve verwachtingen geïnduceerd door conditionering met verbale suggestie (counterconditionering), terwijl in de controlecondities ofwel werd doorgegaan met induceren van negatieve verwachtingen of een extinctieprocedure (d.w.z. het herhaaldelijk aanbieden van de geconditioneerde stimulus zonder de ongeconditioneerde stimulus) werd toegepast. De resultaten toonden aan dat de counterconditionering de nocebo-effecten op jeuk verminderde in vergelijking met de controlecondities. De jeukcores waren zelfs dusdanig laag, dat het nocebo effect volledig was omgekeerd en er een placebo effect was ontstaan. We vonden ook aanwijzingen dat de verminderde nocebo-effecten met betrekking tot jeuk opgeroepen door elektrische stimulatie generaliseerden naar verminderde jeuk opgeroepen door een andere jeukprikkel, namelijk histamine. Individuele kenmerken bleken niet geassocieerd te zijn met de waargenomen effecten op jeuk. Deze studie laat zien dat leren via counterconditionering in combinatie met verbale suggestie een veelbelovende strategie lijkt om nocebo-effecten ten aanzien van jeuk te verminderen.

In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of nocebo-effecten en gecounterconditioneerde nocebo-effecten op elektrisch geïnduceerde jeuk (zie hoofdstuk 4) generaliseren naar krabgedrag. Deze experimentele studie toonde aan dat deelnemers meer krabben wanneer jeukstimuli met een hogere intensiteit worden toegediend dan wanneer jeukstimuli met een lagere intensiteit worden toegediend. Afgezien van enkele indirecte aanwijzingen werden er echter geen significante nocebo-effecten of omgekeerde nocebo-effecten op het krabgedrag van de deelnemers gevonden. Deze bevindingen suggereren dat ondanks het nauwe verband tussen jeuk en krabben, generalisatie van nocebo-effecten van jeuk naar krabben niet noodzakelijk hoeft op te treden. Dit zou onder meer verklaard kunnen worden door de matige intensiteit van de ervaren jeuk of de specificiteit van de verbale suggestie, die enkel gericht was op jeuk; er werd geen aanvullende verbale suggestie met betrekking tot het krabben gegeven.

In **Hoofdstuk 6** hebben we onderzocht wat de rol is van jeuk-gerelateerde herinneringen en verwachtingen die deelnemers hebben - oftewel cognitieve schema's – bij placebo en nocebo effecten op jeuk. Daartoe werden de specificiteit en valentie van herinneringen en verwachtingen over jeuk-gerelateerde gebeurtenissen onderzocht bij gezonde deelnemers. Dit gebeurde voorafgaand aan deelname aan een placebo- en nocebo-experiment ten aanzien van jeuk zoals beschreven in hoofdstuk 3. De resultaten gaven aan dat deelnemers die specifiekere waren in hun jeuk-gerelateerde herinneringen en die minder negatieve jeuk-gerelateerde verwachtingen voor de toekomst hadden, vaker placebo-*responders* dan *non-responders* waren, oftewel vaker met jeukvermindering reageerden op de positieve verwachtingsinductie. Er werden geen significante verschillen in cognitieve schema's gevonden tussen de nocebo-*responders* en *non-responders*. Cognitieve schema's van jeuk-gerelateerde herinneringen en verwachtingen kunnen veelbelovend zijn bij het verklaren van interindividuele verschillen op placebo-effecten bij jeuk.

Tot besluit onderstrepen de bevindingen van de studies in dit proefschrift dat placebo- en nocebo-effecten een rol spelen bij jeukbeleving. We vonden dat jeuk zeer ontvankelijk is voor suggesties en dat placebo- en nocebo-effecten op jeuk kunnen worden geïnduceerd door verbale suggestie en conditionering. Hierbij laten onze bevindingen voor het eerst zien dat met name de combinatie van conditionering met verbale suggestie het beste effect bewerkstelligt bij het induceren van zowel placebo- als nocebo-effecten op jeuk. Dit is in

overeenstemming met placebo-onderzoek bij pijn. Bovendien, een nieuwe en tevens veelbelovende bevinding is dat eerder ontstane nocebo-effecten op jeuk weer kunnen worden omgekeerd door middel van counterconditionering. Toekomstig onderzoek kan voortbouwen op de bevindingen van dit proefschrift om onze kennis over placebo- en nocebo-effecten op jeuk verder te vergroten. Deze kennis kan aanknopingspunten bieden om verder te onderzoeken hoe we deze placebo- en nocebo-effecten het beste kunnen maximaliseren respectievelijk minimaliseren, ook in een klinische setting, om uiteindelijk interventies voor patiënten met chronische jeuk te optimaliseren.