



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## How negative experiences influence the brain in pain: neuroimaging and biobehavioral insights

Thomaidou, A.M.

### Citation

Thomaidou, A. M. (2022, September 7). *How negative experiences influence the brain in pain: neuroimaging and biobehavioral insights*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3455208>

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/1887/3455208>

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

# Dutch Summary

## *Samenvatting*

Dit proefschrift draagt bij aan een groeiend onderzoeksveld die verouderde opvattingen over pijn als een bottom-up proces ter discussie stelt. In dit project hebben we een reeks psychobiologische gedragsstudies uitgevoerd om onze kennis uit te breiden over hoe bottom-up pijnsignalering kan worden beïnvloed door de top-down verwerking, die tevens bij pijn betrokken is. We hebben hierbij gebruikt gemaakt van verschillende methodologieën, zoals een grootschalige meta-analyse, een omvangrijke review, verschillende gedrags-experimentele studies, evenals experimenten met behulp van beeldvormende technieken zoals fMRI, EEG en EMG. We onderzochten daarbij verschillende soorten ervaringen, zoals het ontvangen van negatieve informatie of het direct ervaren van een negatief effect, die kunnen leiden tot sterkere of meer aanhoudende nocebo-effecten op pijn. We wilden bovendien de onderliggende biologische gedragscomponenten van dergelijke aangeleerde pijnreacties ontrafelen. Gedragsparadigma's werden gebruikt om pijnervaringen uit het dagelijks leven te modelleren, door middel van gevalideerde experimentele pijninductiemethoden, nieuwe experimentele leermanipulaties, evenals een nauwkeurig onderzoek van emotionele correlaten zoals angst. Tegelijkertijd werden diverse, innovatieve neurowetenschappelijke methoden - waaronder een farmacologische manipulatie - gebruikt om de psychobiologische gedragsmatige onderbouwing van nocebo hyperalgetische reacties te onderzoeken. Onze bevindingen dragen bij aan de groeiende kennis op het gebied van nocebo hyperalgesie, welke aantoont dat leren door ervaring een bepalende invloed kan hebben op de verwerking en perceptie van pijnlijke stimuli.

In **hoofdstuk 2** werd door een systematische review en meta-analyse aangetoond, dat leren door ervaring een krachtig mechanisme is dat de perceptie en persistentie van pijn kan beïnvloeden. Voortbouwend op

de afgelopen twee decennia van toenemende focus op nocebo-onderzoek, geeft deze uitgebreide meta-analyse nieuwe inzichten in de huidige kennis van bekende gedragscorrelaten en pijnresultaten onder nocebo-hyperalgetische condities. Klassieke conditionering bleek krachtiger te zijn dan het geven van verbale negatieve informatie, wat aantoont dat het ervaren van ongemak bepalender kan zijn in het creëren van negatieve verwachtingen, in vergelijking met verbale methoden. Bij het onderzoeken van wat de effect grootte van nocebo-responsen tussen verschillende onderzoeken modereert, vonden we echter geen significante modererende factoren in onze data. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat verschillende factoren niet systematisch werden gemeten, zoals angst voor de pijnstimulaties of specifieke contextuele factoren, die mogelijk een deel van de variabiliteit in nocebo reacties kunnen verklaren. Meer systematische en vergelijkbare studies over deze aspecten zijn nodig. **Hoofdstuk 2** laat dus weinig twijfel over de mogelijkheden van aangeleerde effecten op pijnperceptie, maar roept een aantal vragen op en identificeert kennishiaten met betrekking tot de mogelijke cognitief-emotionele en biologische gedragsmatige en mediërende factoren bij nocebo hyperalgesie.

In hoofdstuk 2 werd aangetoond dat nocebo-effecten aanwezig zijn bij verschillende sensaties en soorten pijn, dit bracht ons ertoe om ons in **hoofdstuk 3** te verdiepen in de diverse literatuur over de neurobiologische correlaten van nocebo-hyperalgesie. Om de huidige kennis samen te vatten en te kunnen benutten, werd een omvangrijke review gedaan van de neurobiologische nocebo-literatuur over pijn. Tweeëntwintig studies werden geïncludeerd op basis van uitgebreide database zoekopdrachten. Een review van deze experimenten benadrukte dat nocebo-effecten als een top-down fenomeen, gebaseerd is op aangeleerde effecten. Het is aangetoond dat nocebo-effecten worden beïnvloed door basale nociceptieve signaalgeleiding in het ruggenmerg, evenals door hogere cognitieve functies zoals emotionele verwerking en verwachtingen. Een belangrijke bevinding hierbij was de

duidelijke inconsistentie in gebruikte methoden en resultaten tussen nocebo-onderzoeken; dit zorgde voor de motivatie om consistente en vergelijkbare methoden te gebruiken in het experimentele werk van dit proefschrift. We adviseren dat het veld als geheel reproductie en replicatie van experimentele methoden moet nastreven, om een robuuste en betrouwbare kennisbasis voor nocebo-effecten te bewerkstelligen. Ten slotte kwam met dit literatuuronderzoek de centrale vraag naar voren welke exacte leermechanismen aanleiding kunnen geven tot nocebo-effecten en hoe dit zich verhoudt tot pijn buiten het laboratorium en in het dagelijks leven.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een eerste experimentele studie met als doel aan te tonen of nocebo-effecten kunnen worden geïnduceerd – en hoe ze kunnen aanhouden – wanneer ze gebaseerd zijn op inconsistent en variabel leren, vergelijkbaar met wat patiënten kunnen ervaren in klinische settings. We vergeleken een typisch conditioneringsparadigma met een paradigma met variabele versterking van de nocebo-associatie tussen pijn en een inerte behandeling. Daarnaast trachten we het geïnduceerde nocebo-effect te verminderen om de dynamiek van verschillende leerschema's in de loop van de tijd te onderzoeken. Hoewel niet verrassend, ontdekten we dat een meer ambiguë leer methode leidde tot kleinere – zij het significante – nocebo-effecten. Bovendien merkten we op dat deze kleinere effecten, interessant genoeg, persistenter waren in de tijd en weerstand boden aan counterconditionering. Deze studie richtte zich op behandelingsresistentie en chronificatie van pijn wat relevant is voor mogelijke ervaringen in de klinische setting en benadrukte de rol van verschillende soorten leerprocessen bij nocebo-hyperalgesie, en beantwoordde daarmee enkele openstaande vragen uit de hoofdstukken 2 en 3. Deze studie ging echter niet in op de impact van belangrijke emotionele correlaten zoals angst, een factor die niet consequent werd gerapporteerd in de onderzoeken die in hoofdstuk 2 zijn geanalyseerd, maar mogelijk een rol speelt bij nocebo-hyperalgesie.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** een experimentele vervolgstudie ontworpen om de rol van angst in aangeleerde pijnreacties te onderzoeken. Ondanks de aangetoonde betrokkenheid bij pijn en andere klinische uitkomsten, werd angst meestal over het hoofd gezien door het nocebo-veld, en onze studie was de eerste die de betrokkenheid van verschillende soorten angst bij nocebo-hyperalgesie heeft gemanipuleerd en gemeten. Hierbij hebben we ook angstreacties in beeld gebracht, door schrikreacties te meten via EMG tijdens een nocebo-paradigma. Naast de typische nocebo-inductiegroep als controle, creëerden we additioneel een groep die over het algemeen hogere pijnstimulaties zou krijgen, en een andere groep die angst-opwekkende informatie ontving over een mogelijk slecht resultaat. Deze twee groepen rapporteerden, zoals verwacht, over het algemeen hogere niveaus van angst voor pijn, en de groep met meer pijn reageerde ook met significant grotere nocebo-hyperalgesie. De resultaten gaven verder aan dat er meer onderzoek nodig is om de specifieke aspecten van centrale pijnintegratie met cognitief-emotionele factoren te ontrafelen. De meerwaarde van het gebruik van bekende beeldvormende instrumenten om angst voor pijn op biologisch gedragsniveau te meten, leidde tot de nieuwe benadering van het gebruik van elektrofysiologische biomarkers om pijnintegratie en pijnverwerking onder nocebo-hyperalgetische omstandigheden beter te begrijpen. In het volgende hoofdstuk hebben we daarom beeldvorming van de hersenen toegepast met behulp van EEG, om beter te begrijpen hoe neurocognitieve verwerking de pijnveraring beïnvloedt.

**Hoofdstuk 6** onderzoekt de elektrofysiologie van aangeleerde pijnreacties in perspectief tot de momenteel bekende markers van pijn en van emotionele verwerking. We gebruikten geavanceerde EEG-biomarkers om complexe elektrofysiologische patronen te karakteriseren tijdens baseline pijnperceptie, en de acquisitie en vervolgens evocatie van nocebo-reacties. We hebben bovendien hersenelektrofysiologie in rust gemeten en berekend, voor en na het

experimentele paradigma, om baseline kenmerken te onderzoeken die de acquisitie van hyperalgetische effecten kunnen moduleren en om de veranderingen van voor tot na nocebo-acquisitie te onderzoeken. We ontdekten dat individuen die een hogere complexiteit van neuronale oscillatiepatronen hadden bij baseline, inderdaad grotere nocebo-responsen vertoonden. Tegelijkertijd werden ook verschillen gevonden in hoe het brein de verhoogde pijnstimulatie verwerkt bij baseline versus een nocebo-versterkte waargenomen pijntoename. EEG leverde verschillende nieuwe inzichten op in het neurofysiologische fenotype van nocebo-hyperalgesie, waardoor we een eerste globaal beeld konden schetsen van de complexe neurale signatuur van nocebo-hyperalgesie. Deze studie roept ook vragen op, aangezien EEG-methoden beperkingen hebben voor wat betreft de lokalisatie van effecten in de hersenen, evenals in het meten van specifieke functionele bijdragen van verschillende hersenstructuren. Een vervolgonderzoek met fMRI, in hoofdstuk 7, richt zich op deze beperkingen.

In **hoofdstuk 7** werd in een innovatieve farmacologische fMRI-studie, de specifieke bijdrage van verschillende hersengebieden met betrekking tot het leren van nocebo effecten en de betrokkenheid van NMDA-receptoren in deze hersengebieden die het leren vergemakkelijken, nauwkeurig onderzocht. Hoewel we nog steeds gebruik maakten van consistente experimentele nocebo-inductiemethoden met het oog op de vergelijkbaarheid en betrouwbaarheid in het veld, hebben we in deze studie getracht een farmacologische manipulatie van leren tijdens nocebo-inductie in de MR-scanner uit te voeren. We gebruikten hiervoor D-cycloserine, een medicijn dat bekend staat om zijn vermogen leren te verbeteren door middel van NMDA-receptor agonisme, om te onderzoeken of een groep met een verbeterd leervermogen een grotere nocebo-respons zou vertonen dan een groep deelnemers die placebo kregen. We ontdekten dat, ondanks de farmacologische manipulatie die geen significante gedragseffecten vertoonde, hersengebieden die eerder betrokken waren bij associatieve vormen van leren, nocebo-stimuli

onderscheiden van controlestimuli. Deze neuroimaging-studie bevestigde ook de resultaten gevonden in hoofdstukken 3, 5 en 6 over de emotionele correlaten van nocebo-hyperalgesie, en opent daarmee mogelijkheden voor toekomstig onderzoek naar specifieke hersenmechanismen als bepalende factoren van aangeleerde effecten.

In de discussie van dit proefschrift integreren en interpreteren we de bevindingen van dit proefschrift in relatie tot elkaar en tot de bredere literatuur over geleerde effecten op experimentele en klinische pijn. Er zijn twee centrale bevindingen die voortkomen uit het werk van dit proefschrift, beide gerelateerd aan de ingewikkelde dynamiek tussen nociceptieve verwerking en cognitief-emotionele experiëntiële factoren. De meest belangrijke bevinding, dat specifieke leermethoden pijnverwerking in de hersenen bepalen, wordt besproken als de belangrijkste cognitieve drijfveer van nocebo-hyperalgesie. We bespreken hoe leren toekomstige pijnervaringen kan veranderen op basis van ervaringen uit het verleden en negatieve verwachtingen. De tweede kritische bevinding van dit project, dat het leren van angst een mediërende rol kan spelen bij nocebo-inductie en persistentie, wordt besproken in relatie tot hiaten in de literatuur en ons algemene begrip van negativiteitsbias en emotioneel geheugen. We bespreken verder de beperkingen van dit werk en van dit modelgebaseerde wetenschappelijke veld als geheel, en we stellen toekomstige richtingen voor met betrekking tot nocebo-onderzoek en voor de klinische praktijk. We concluderen dat nocebo-effecten onmiskenbaar pijn beïnvloedt, en dat dergelijke aangeleerde effecten afhankelijk zijn van de neiging van de hersenen om cognitieve en emotionele informatie te leren, aan te passen en te integreren, vooral in relatie tot eerdere negatieve ervaringen.



