



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Nocebo hyperalgesia and pain progression: prediction, acquisition, and recovery

Karacaoglu, M.

### Citation

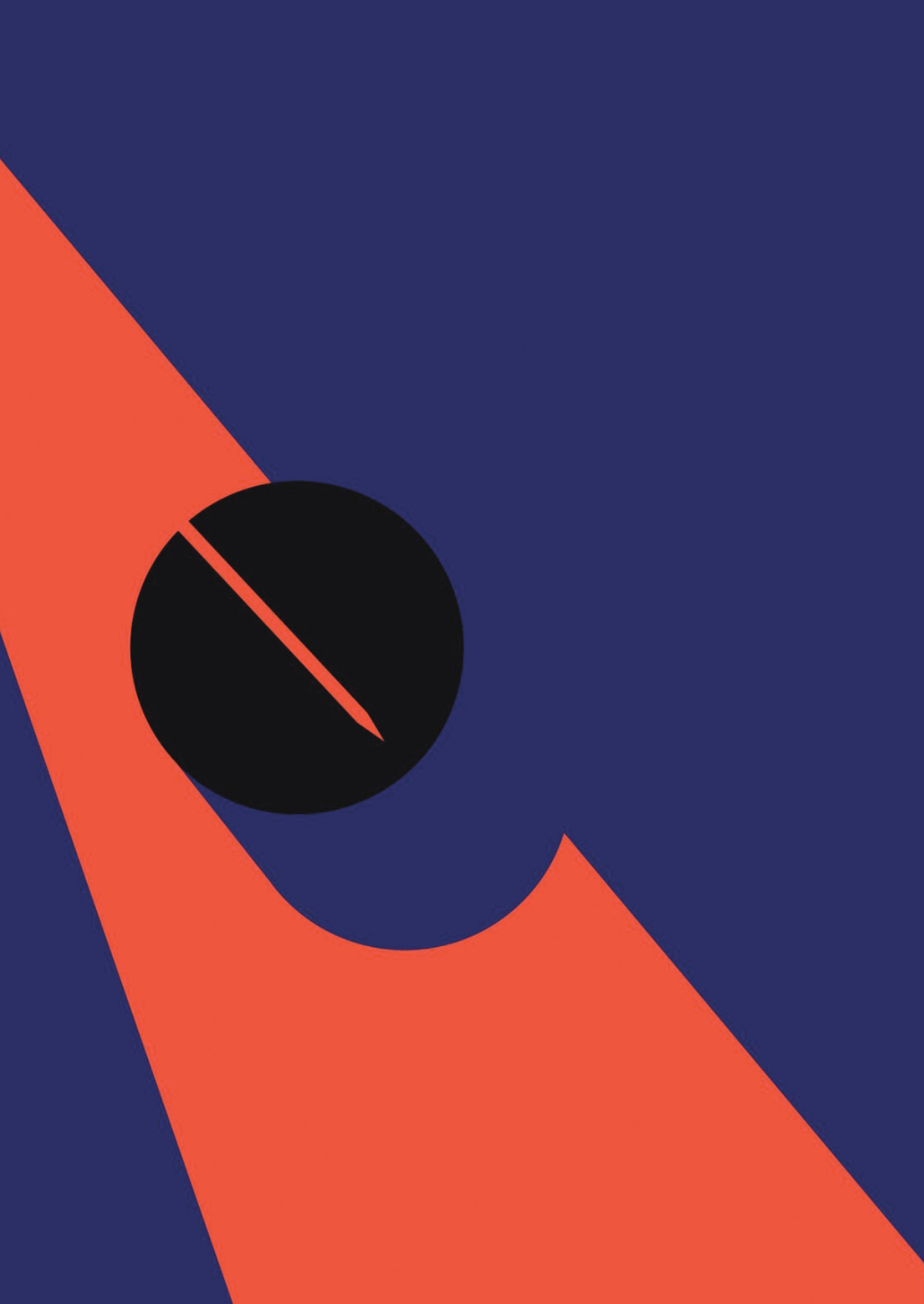
Karacaoglu, M. (2024, September 4). *Nocebo hyperalgesia and pain progression: prediction, acquisition, and recovery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4054713>

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/1887/4054713>

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



# CHAPTER 8

Nederlandse Samenvatting  
(Dutch Summary)

Curriculum Vitae

Publications

Acknowledgements

## NEDERLANDSE SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

Nocebo-effecten zijn negatieve behandeluitkomsten die niet door actieve behandelingscomponenten worden veroorzaakt, bijvoorbeeld het ervaren van bijwerkingen na het lezen van een bijsluiting, zelfs als een placebo-pil werd toegediend. Deze kunnen het welbevinden en de levenskwaliteit van patiënten ondermijnen en extra kosten voor het gezondheidszorgsysteem met zich meebrengen. Eerdere onderzoeken tonen aan dat nocebo-effecten worden gestuurd door negatieve verwachtingspatronen, die zowel opgewekt als verminderd kunnen worden via leerprocessen. In vergelijking met de veel onderzochte placebo-effecten zijn nocebo-effecten pas meer recentelijk uitgebreider onderzocht, waarbij de meeste studies uitgevoerd zijn met gezonde deelnemers. Onderzoek naar nocebo-effecten bij patiënten met chronische pijn is beperkt, maar zeer belangrijk, gezien de mogelijke invloed van nocebo-effecten op het effect van behandelingen, evenals op de ervaringen van patiënten met de behandeling. Deze nocebo-effecten worden waarschijnlijk versterkt door de langdurige aanwezigheid van pijn en het gebrek aan effectieve behandelingen. Nocebo-effecten spelen daarom mogelijk een grotere rol bij patiënten met chronische pijn in vergelijking tot gezonde individuen. Om deze reden is verder onderzoek naar de leermechanismen achter nocebo-hyperalgesie (d.w.z. een verhoogde gevoeligheid voor pijnlijke prikkels door nocebo-effecten) bij zowel gezonde individuen als patiënten met chronische pijn noodzakelijk. Bovendien is het van groot belang om niet alleen patiënten, maar ook gezonde individuen te identificeren die risico lopen op het verwerven van nocebo-hyperalgesie voor klinische behandeling. Even belangrijk is het identificeren van personen die waarschijnlijk zullen herstellen van nocebo-hyperalgesie, gezien dit kan helpen bij het ontwikkelen van op leren gebaseerde interventies gericht op het verminderen van nocebo-effecten. Pijn is een complex fenomeen dat kan worden gevormd door top-down processen zoals verwachtingen. Daarom kan onderzoek naar nocebo-hyperalgesie in chronische pijncondities, zoals fibromyalgie, aanvullende inzichten bieden in nocebo-gerelateerde pijnprogressie in het dagelijks leven. Inzichten in de voorspelling, verwerving en herstel van nocebo-hyperalgesie en pijnprogressie kunnen nuttig zijn voor onderzoekers en klinici, aangezien het richten op verwachtingsgerelateerde factoren, zoals nocebo-effecten, veelbelovend is voor de behandeling van pijn bij chronische pijncondities.

In het huidige proefschrift hebben we als doel gesteld om de experimentele leermechanismen achter de inductie (bijvoorbeeld conditionering, open- en closed-label verbale suggesties) en reductie (bijvoorbeeld extinctie, counterconditionering) van nocebo-hyperalgesie te onderzoeken en om potentiële verschillen tussen groepen in de verwerving en het herstel van nocebo-hyperalgesie te bepalen. Daarnaast hebben we onderzocht welke voorspellers er zijn voor de verwerving en het herstel van nocebo-

hyperalgesie om individuen te identificeren die gevoelig zijn voor deze effecten. Tot slot hebben we in een elektronische dagboekstudie als doel gesteld om te bepalen of (experimenteel geïnduceerde) nocebo-hyperalgesie een rol speelt in de dagelijkse pijnprogressie bij fibromyalgie.

**In Hoofdstuk 2** hebben we als doel gesteld om nieuwe manieren te bepalen om nocebo-effecten op pijn experimenteel te induceren en te reduceren. Hiervoor hebben we drukpijn toegepast, een ecologisch valide pijnmodaliteit voor musculoskeletale aandoeningen zoals fibromyalgie, om nocebo-effecten bij gezonde deelnemers te induceren. We hebben hierbij open-label in plaats van closed-label verbale suggesties gebruikt, om op een meer ethische manier nocebo-effecten op te wekken. Deelnemers werden geïnformeerd over een niet daadwerkelijk werkzaam Transcutane Elektrische Zenuwstimulatie (TENS) apparaat en aan hen werd uitgelegd hoe dit nog steeds pijn kon beïnvloeden als gevolg van nocebo-effecten en hun verwachtingen. Daarnaast hebben we counterconditionering onderzocht als een nieuwe interventiestrategie om nocebo-effecten te verminderen. Daartoe werd een tweedelig gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) uitgevoerd onder gezonde vrouwelijke deelnemers. Nadat we nocebo-effecten op drukpijn hadden geïnduceerd met behulp van conditionering gecombineerd met (open-label) verbale suggesties, hebben we open-label extinctie, counterconditionering en herhaalde nocebo-conditionering (controle) vergeleken voor het verminderen van nocebo-effecten op drukpijn. Onze resultaten toonden aan dat open-label conditionering gecombineerd met verbale suggesties effectief was in het induceren van nocebo-effecten. Bovendien vonden we dat counterconditionering effectiever was in het verminderen van nocebo-effecten in vergelijking met extinctie en herhaalde nocebo-conditionering. Deze bevindingen zijn veelbelovend voor de toekomstige ontwikkeling van op leren gebaseerde interventies voor het verminderen van nocebo-effecten.

**In hoofdstuk 3** was het doel om voorspellers van het ontstaan en herstel van nocebo-hyperalgesie te identificeren. Voortbouwend op de bevindingen in hoofdstuk 2 voerden we aanvullende verkennende analyses uit om te bepalen of experimenteel geïnduceerde nocebo-hyperalgesie voorspeld kan worden door psychologische kenmerken, zoals dispositioneel optimisme, algemene angst en angst in het moment, pijncatastrofen, angst voor pijn en lichaamsbewustzijn, gemeten met vragenlijsten. We onderzochten ook of de reductie van nocebo-hyperalgesie voorspeld kan worden door de gevoeligheid voor nocebo-hyperalgesie en dezelfde psychologische kenmerken. Onze resultaten toonden aan dat lager optimisme en hogere algemene angst gerelateerd waren aan sterkere inductie van nocebo-hyperalgesie. Bovendien voorspelden sterkere nocebo-hyperalgesie en hogere algemene angst de effectiviteit van nocebo-reductie-interventies (d.w.z. counterconditionering en extinctie). We vonden ook dat deelnemers met sterkere nocebo-

hyperalgesie en lager dispositioneel optimisme een grotere nocebo-reductie lieten zien tijdens counterconditionering dan deelnemers met zwakkere nocebo-hyperalgesie en hoger dispositioneel optimisme. Interessant is dat zowel lager dispositioneel optimisme als hogere algemene angst betrokken waren bij zowel een sterkere inductie als reductie van nocebo-hyperalgesie. Onze bevindingen wijzen erop dat gevoeligheid voor nocebo-hyperalgesie, dispositioneel optimisme en algemene angst pijnvaringen in beide richtingen kunnen beïnvloeden. Individuen met hoge algemene angst hebben waarschijnlijk baat bij verschillende nocebo-reductiestrategieën (counterconditionering of extinctie), terwijl diegenen met sterkere nocebo-hyperalgesie of lager optimisme het meest zullen profiteren van counterconditionering.

**In hoofdstuk 4** was het doel om de potentiële groepsverschillen in de mate van inductie en reductie van nocebo-hyperalgesie bij patiënten met fibromyalgie versus gezonde controles te onderzoeken. Daarnaast onderzochten we de stabiliteit van deze effecten na een follow-up van 1 maand. In een experimentele studie hebben we daartoe nocebo-effecten op drukpijn geïnduceerd met behulp van conditionering gecombineerd met (closed-label) verbale suggesties over de pijnverhogende functie van een niet-werkzaam TENS-apparaat en vervolgens deze effecten gereduceerd door extinctie. Dezelfde experimentele procedures werden na één maand herhaald. Onze redenering voor deze keer het selecteren van closed-label suggesties boven open-label suggesties en extinctie boven counterconditionering, was om de verwerving en het herstel van nocebo-effecten na te bootsen zoals die in het dagelijks leven kunnen voorkomen. Tegen onze verwachtingen in vonden we geen duidelijke groepsverschillen in de inductie en reductie van nocebo-hyperalgesie. Ook was de sterkte van nocebo-hyperalgesie en de extinctie ervan stabiel na één maand bij beide deelnemers groepen. Deze bevindingen kunnen positieve implicaties hebben voor de klinische praktijk, waarbij patiënten met fibromyalgie mogelijk niet noodzakelijkerwijs een groter risico lopen op nocebo-hyperalgesie in vergelijking met gezonde individuen. Toekomstige replicatiestudies bij patiënten met chronische pijn zijn gewenst voordat definitieve conclusies hierover mogelijk zijn.

**In hoofdstuk 5** was het doel om te identificeren of de mate van nocebo-hyperalgesie de gemiddelde pijnintensiteit over 3 weken bij patiënten met fibromyalgie voorspelt. We combineerden onze experimentele bevindingen uit hoofdstuk 4 met een elektronische dagboekstudie. In deze dagboekstudie rapporteerden dezelfde patiënten drie keer per dag (ochtend, middag, avond) verwachtingsgerelateerde factoren (d.w.z. pijnverwachting, angst, pijncatastroferen en optimisme) en pijnintensiteit gedurende de drie weken volgend op de baseline experimentele sessie. Onze bevindingen gaven aan dat experimenteel geïnduceerde nocebo-hyperalgesie de dagelijkse pijn niet voorspelde en niet gerelateerd was aan andere verwachtingsgerelateerde factoren bij patiënten

met fibromyalgie. Desalniettemin vonden we bewijs dat hogere pijnverwachting en pijncatastroferen geassocieerd waren met moment-tot-moment toenames in pijn. Dagboekgerapporteerde factoren gerelateerd aan gevoeligheid voor nocebo-hyperalgesie - specifiek pijnverwachting en pijncatastroferen - lijken veelbelovend voor toekomstige onderzoeken met betrekking tot het begrijpen van pijnprogressie bij fibromyalgie.

**Samengevat** hebben we in dit proefschrift nieuwe strategieën geïdentificeerd voor het beïnvloeden van nocebo-hyperalgesie. Allereerst hebben we laten zien dat nocebo-effecten succesvol geïnduceerd kunnen worden met behulp van drukpijn, een ecologisch valide pijnstimulus voor musculoskeletale aandoeningen zoals fibromyalgie. Bovendien vonden we open-label counterconditioning veelbelovend als een nieuwe interventiestrategie voor het verminderen van nocebo-hyperalgesie. Ten tweede hebben we de voorspellers van de verwerving en het herstel van nocebo-hyperalgesie onderzocht en vastgesteld dat individuen met lager dispositioneel optimisme en hogere algemene angst mogelijk een groter risico lopen op het verwerven van nocebo-hyperalgesie. Deze kenmerken waren echter ook indicatief voor een beter herstel van nocebo-hyperalgesie. Een hogere gevoeligheid voor nocebo-hyperalgesie was eveneens een voorspeller voor herstel van nocebo-hyperalgesie. Ten derde observeerden we geen sterkere nocebo-hyperalgesie noch een sterkere weerstand tegen extinctie bij patiënten met fibromyalgie vergeleken met gezonde controles. Deze effecten bleven ook stabiel over groepen heen na een maand. Het zijn van een patiënt met chronische pijn blijkt op basis van dit eerste onderzoek dus geen risicofactor voor het verwerven van nocebo-hyperalgesie. Ten vierde vonden we bewijs dat dagboekgerapporteerde verwachtingsfactoren gerelateerd aan gevoeligheid voor nocebo-hyperalgesie, maar niet experimenteel geïnduceerde nocebo-hyperalgesie, pijnprogressie bij fibromyalgie kunnen voorspellen. Al met al bieden de bevindingen in dit proefschrift inzichten in de rol van nocebo-hyperalgesie bij pijn. Het onderzoek in dit proefschrift heeft daarnaast aanwijzingen geboden dat op leren gebaseerde interventies in de toekomst mogelijk ingezet zouden kunnen worden om nocebo-effecten te minimaliseren en (chronische) pijn in klinische settings te verminderen.