

Dissertation Kaya Peerdeman

Harnessing placebo effects by targeting expectancies

SUMMARY

Placebo effects are health improvements following the administration of an inert treatment (i.e., placebo). These effects are typically ascribed to a person's expectations about the beneficial outcomes of taking the placebo. Particularly pain has reliably been found to be prone to placebo effects, as well as to placebo-like effects that can occur due to expectations about an active treatment or no treatment at all. Also other physical symptoms, such as itch and fatigue, have been found to be prone to these effects, although more incidentally. Treatment of physical symptoms may be enhanced by harnessing placebo and placebo-like effects in clinical practice. To do so effectively, a deeper understanding of placebo and placebo-like effects and the role of expectancies herein is crucial for both researchers and clinicians.

The main aim of the current thesis was to address ways of harnessing placebo effects for relieving pain and other physical symptoms by targeting expectancies. Most importantly, we studied several expectation inductions (i.e., verbal suggestion, conditioning, and mental imagery) to assess their individual, comparative, and combined effectiveness for relieving physical symptoms, primarily pain. We additionally investigated the role of treatment characteristics (i.e., route of medication administration) and individual characteristics (e.g., personality characteristics) in placebo and placebo-like effects.

In **Chapter 2**, we reviewed the theoretical and empirical literature on the influence of expectancies on pain. In the dominant psychological learning theories, expectancies were found to play a key role. Three kinds of expectancies could be distinguished: stimulus expectancies (pertaining to external stimuli or events, like receiving a prescription for medication), response expectancies (pertaining to internal, nonvolitional experiences, like pain), and self-efficacy expectancies (pertaining to the ability to perform behavior, like to engage in physical activity despite pain). Of these, response expectancies are typically considered to be the core mechanism of placebo and placebo-like effects, and to exert the largest influence on pain, as they directly pertain to the experience itself. Three learning processes of expectancies are generally theorized: instructional learning (e.g., verbal suggestion), conditioning, and observational learning. In addition, expectancies may be learned via mental imagery. We also discussed multifaceted expectancy constructs (e.g., optimism), in which the co-occurrence of expectancies with related emotions and cognitions is captured. Particularly optimism and pain catastrophizing were found to be associated with pain, but also trust, worry, and neuroticism appeared influential, although research is more limited. In sum, our review underlined the important influence of expectancies on pain, while also providing some understanding of the complexity of expectancies. Modifying expectancies by addressing the different learning processes appears promising for harnessing placebo and placebo-like effects.

In **Chapter 3**, we systematically investigated the available empirical literature on the magnitude of the effects of brief expectation interventions on patients' pain in a meta-analysis. We found that verbal suggestion, conditioning, and mental imagery relieved pain in clinical samples. The evidence that verbal

suggestions of the analgesic qualities of a treatment (placebo or active) can induce placebo and placebo-like effects on patients' pain was particularly strong; a substantial number of studies indicated effects that were on average statistically medium to large. Only few studies assessed conditioning procedures, which were always reinforced by verbal suggestions. Surprisingly, their effects were not larger than those of verbal suggestion alone. Brief imagery exercises (e.g., using images of pain reduction due to numbness) had relatively small, though promising, effects on patients' pain. We explored several factors that might moderate the effects of the expectation inductions. Notably, we observed that the effects of verbal suggestion on experimental and, especially, acute procedural pain (e.g., post-surgery pain) were substantially larger than the effects on chronic pain (e.g., ongoing neuropathic pain). We further found indications that verbal suggestions were more effective when they referred to injected placebos rather than orally or topically administered placebos. Taking everything together, our meta-analysis suggests that findings from experimental research generalize to clinical settings in the case of acute procedural pain, although less so in case of chronic pain. Expectation interventions, especially verbal suggestions, are thus promising methods for optimizing the effectiveness of regular analgesic treatment in clinical practice, at least in acute situations.

In **Chapter 4**, we studied the effects of both verbal suggestion and mental imagery on pain, itch, and fatigue as indicators of physical sensitivity. This experimental study in a healthy sample showed that a verbal suggestion stating that a (placebo) capsule can reduce sensitivity to physical sensations, such as pain, itch, and fatigue, strongly affected participants' expectations about the effects of the capsule. Also, a newly developed mental imagery exercise of a best possible health affected participants' positive and negative future expectancies. However, neither the verbal suggestion, nor the imagery exercise, nor their combination affected physical sensitivity, as indicated by the self-reported and physiological responses to the experimentally evoked pain, itch, and fatigue. We also found no evidence that individual differences, such as in participants' tendency to be more or less optimistic, predicted participants' responses. These findings indicate that expectancy effects do not always occur. Possibly, they depend, among others, on their level of specificity, with a focus on multiple sensations at once or health in general being less effective than a focus on a specific response.

In **Chapter 5**, we investigated a newly developed imagery exercise that specifically focused on pain to study placebo-like effects. In the first of two experimental studies, healthy participants imagined that they would experience reduced pain during a subsequent pain evoking cold pressor task. They did so using the image of a warm and impermeable glove. Results showed, for the first time, that imagery of reduced pain (i.e., response imagery) could reduce subsequent pain. Importantly, these effects were mediated by the participants' expectations of the upcoming pain (i.e., response expectancies). The effects were however not accompanied by corresponding physiological responses. The second study replicated these findings. In this study, we furthermore found that an additional verbal suggestion regarding the effectiveness of the imagery exercise did not or only marginally enhance the pain reducing effects. Moreover, also in these two studies, individual differences did not appear to predict the observed effects. Together, these studies show that placebo-like effects on pain can be induced via response imagery. Response imagery thus appears to be a promising method for treating pain, even before its onset.

In **Chapter 6**, we further explored the differential placebo effects of different routes of medication administration that we observed in Chapter 2, by assessing underlying expectancies in a survey. A large sample representative of the Dutch population rated the expected effectiveness of both pain- and itch-relieving medication when administered via different routes: oral, injection, and topical. In line with our previous findings, respondents expected injections to be most effective for relieving pain. In contrast, respondents expected topical medication to be most effective for relieving itch. These findings indicate that the expected effectiveness of medication, and hence placebo and placebo-like effects, depends on both the route of medication administration and the targeted symptom. Additional correlational analyses showed that a higher expected effectiveness was associated with expectations of medication having longer-lasting effects, a more

rapid onset, and being safer and easier to use. The expected effectiveness was not or only weakly associated with expected side effects, cost, and being frightening. Also, individual differences in demographic characteristics, health, frequency of medication use, medication attitude, and personality characteristics were not or only weakly associated. Together, these findings indicate that the commonly held belief that more invasive treatments are more potent does not hold. Instead, other factors play a role as well, such as the type of targeted symptom, and possibly the location of the symptom and the commonness of a route of medication administration for the symptom.

Taken together, the findings of the research presented in this thesis underscore the influence of expectancies on pain and the potential of using expectation interventions for enhancing the treatment of pain and other physical symptoms. We found that placebo and placebo-like effects can be induced via verbal suggestion, conditioning, and mental imagery. Most notably, our findings show that particularly verbal suggestions may enhance the short-term outcomes of analgesic treatments in patients. Moreover, we found, for the first time, that mental imagery of reduced pain (i.e., response imagery) can induce analgesia via its effects on response expectancies. Furthermore, people's expectations about the effectiveness of treatments also depended on the route of medication administration and targeted symptom. In conclusion, harnessing placebo effects by targeting expectancies is promising for enhancing standard clinical care of physical symptoms, such as pain.

SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

Placebo-effecten zijn gezondheidsverbeteringen die optreden na toediening van een inactieve behandeling (i.e., placebo). Deze effecten worden doorgaans toegeschreven aan iemands verwachtingen over de heilzame werking van een placebo. Placebo-effecten zijn veelvuldig gevonden op pijn. Pijn kan ook beïnvloed worden door placebo-achtige effecten, dat wil zeggen, effecten die veroorzaakt worden door verwachtingen over een actieve behandeling of over de ervaring van pijn zelf. Ook andere lichamelijke klachten, zoals jeuk en vermoeidheid, kunnen beïnvloed worden door placebo- en placebo-achtige effecten, hoewel dit minder vaak onderzocht is. De behandeling van lichamelijke klachten kan mogelijk verbeterd worden door het benutten van deze effecten in de klinische praktijk. Om dat op een effectieve manier te doen is een beter begrip van placebo- en placebo-achtige effecten en van de rol van verwachtingen hierin van groot belang voor zowel onderzoekers als artsen.

Het primaire doel van het huidige proefschrift was om te onderzoeken hoe placebo-effecten benut kunnen worden om pijn en andere lichamelijke klachten te verlichten. Hiervoor richtten we ons op verwachtingen. We onderzochten verschillende manieren om verwachtingen te beïnvloeden (i.e., verwachtingsinducties: verbale suggestie, conditionering en mentale verbeelding) om de effectiviteit voor het verlichten van lichamelijke klachten, met name pijn, te bepalen. Daarnaast onderzochten we de rol van behandelkenmerken (i.e., de toedieningsvorm van medicijnen) en individuele kenmerken (bijv. persoonlijkheidskenmerken) in placebo- en placebo-achtige effecten.

In **Hoofdstuk 2** vatten we de theoretische en empirische literatuur over de invloed van verwachtingen op pijn samen. In de meest invloedrijke psychologische leertheorieën spelen verwachtingen een centrale rol. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen drie soorten verwachtingen: stimulus verwachtingen (met betrekking tot externe stimuli en gebeurtenissen, zoals het ontvangen van een recept voor medicatie), responsverwachtingen (met betrekking tot interne, onvrijwillige ervaringen, zoals pijn) en verwachtingen over zelfeffectiviteit (*self-efficacy*, met betrekking tot het vermogen om gedrag uit voeren, zoals het ondernemen van lichamelijke activiteiten ondanks pijn). Van deze drie soorten verwachtingen worden responsverwachtingen over het algemeen gezien als het kernmechanisme van placebo- en placebo-achtige effecten. Ook wordt gedacht dat zij de grootste invloed op pijn hebben, gezien ze direct betrekking hebben op de ervaring zelf. Doorgaans worden drie leerprocessen van verwachtingen omschreven: leren via instructies (bijv. verbale suggestie), leren via conditionering (directe ervaring van de samenhang tussen stimuli en/of gebeurtenissen) en observationeel leren. Daarnaast kunnen verwachtingen mogelijk ook geleerd worden door mentale verbeelding. We beschreven ook complexere verwachtingsconcepten (bijv. optimisme) waarin de samenhang van verwachtingen met gerelateerde emoties en gedachten gevat is. Met name optimisme en het catastroferen over pijn bleken geassocieerd te zijn met pijn, maar ook vertrouwen, piekeren en neuroticisme bleken invloedrijk, hoewel het onderzoek hiernaar beperkter is. Alles bij elkaar genomen onderstreept ons literatuuronderzoek de belangrijke invloed van verwachtingen op pijn en vergroot het ons begrip van de complexiteit van verwachtingen. Het beïnvloeden van verwachtingen via de verschillende leerprocessen lijkt een veelbelovende manier om placebo- en placebo-achtige effecten te benutten.

In **Hoofdstuk 3** bestudeerden we in een meta-analyse systematisch de beschikbare empirische literatuur om de grootte van de effecten van korte verwachtingsinducties op de pijn van patiënten te bepalen. We vonden dat verbale suggestie, conditionering en mentale verbeelding de pijn van patiënten kunnen verlichten. Er was vooral sterk bewijs dat verbale suggestie over de pijnstillende eigenschappen van een (placebo of actieve) behandeling placebo- en placebo-achtige effecten op de pijn van patiënten kunnen veroorzaken; een substantieel aantal studies vond effecten die gemiddeld statistisch matig tot groot waren. Slechts enkele studies onderzochten conditioneringsprocedures, welke altijd versterkt werden door verbale suggestie. Verrassend was dat de effecten daarvan niet groter bleken dan die van enkel verbale suggestie. Korte

verbeeldingsoefeningen (bijv. gebruik makend van beelden van pijnvermindering door verdoving) hadden relatief kleine, hoewel veelbelovende, effecten op de pijn van patiënten. We bekeken tevens verschillende factoren die de effecten van de verwachtingsinducties mogelijk beïnvloedden. Opmerkelijk was dat de effecten van verbale suggestie op experimenteel opgewekte pijn en met name op acute procedurele pijn (bijv. pijn na een operatie) substantieel groter waren dan de effecten op chronische pijn (bijv. voortdurende zenuwpijn). Verder vonden we indicaties dat verbale suggestie effectiever was wanneer deze naar geïnjecteerde placebo's refereerde, dan wanneer deze naar orale of lokaal op de huid toegediende placebo's refereerde. Samenvattend suggereert onze meta-analyse dat de bevindingen van experimenteel onderzoek naar klinische situaties gegeneraliseerd kunnen worden in het geval van acute procedurele pijn, hoewel in mindere mate in het geval van chronische pijn. Verwachtingsinterventies, vooral verbale suggestie, zijn hiermee veelbelovende methoden voor het optimaliseren van reguliere pijnbehandelingen in de klinische praktijk, in ieder geval in acute gevallen.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de effecten van zowel verbale suggestie als mentale verbeelding op pijn, jeuk en vermoeidheid als indicatoren van lichamelijke gevoeligheid. In deze experimentele studie vertelden we een gezonde groep deelnemers dat een (placebo) capsule de gevoeligheid voor lichamelijke sensaties (zoals pijn, jeuk en vermoeidheid) kan verminderen. We vonden dat deze suggestie de verwachtingen van de deelnemers over de effecten van de capsule sterk beïnvloedde. Ook een nieuw ontwikkelde mentale verbeeldingsoefening waarin deelnemers zich hun best mogelijke gezondheid voorstelden, beïnvloedde de positieve en negatieve toekomstverwachtingen van de deelnemers. Echter, noch de verbale suggestie, noch de verbeeldingsoefening, noch de combinatie van beide beïnvloedde de lichamelijke gevoeligheid van de deelnemers, zoals bleek uit hun zelf-gerapporteerde en fysiologische reacties op experimenteel opgewekte pijn, jeuk en vermoeidheid. We vonden evenmin bewijs dat individuele verschillen, zoals de neiging van deelnemers om meer of minder optimistisch te zijn, hun reacties beïnvloedden. Deze bevindingen suggereren dat verwachtingseffecten niet altijd optreden. Mogelijk hangen ze, onder andere, af van de mate van specificiteit van de interventies, waarbij een focus op meerdere sensaties tegelijk of gezondheid in het algemeen minder effectief is dan een focus op een specifieke ervaring.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we of een nieuw ontwikkelde verbeeldingsoefening die specifiek gericht is op pijn placebo-achtige effecten kan opwekken. In de eerste van twee experimentele studies verbeeldden gezonde deelnemers zich dat ze minder pijn zouden ervaren tijdens een daaropvolgende pijnlijke koudwatertaak. Dit deden ze door zich een warme, waterdichte handschoen voor te stellen. De resultaten toonden dat de verbeelding van pijnvermindering (i.e., responsverbeelding) latere pijn kan verminderen. Belangrijk is dat deze effecten verklaard konden worden door de verwachtingen van de deelnemers over de latere pijn (i.e., responsverwachtingen). De effecten op pijn gingen echter niet gepaard met corresponderende fysiologische reacties (bijv. lagere hartslag). De tweede studie repliceerde deze bevindingen. In deze studie vonden we verder dat een aanvullende verbale suggestie over de effectiviteit van de verbeeldingsoefening de pijnstillende effecten niet of nauwelijks versterkte. Bovendien zagen we dat individuele kenmerken ook in deze studies de effecten niet voorspelden. Beide studies tonen dat placebo-achtige effecten op pijn opgewekt kunnen worden met responsverbeelding. Responsverbeelding lijkt daarmee een veelbelovende methode voor de behandeling van pijn, zelfs nog voordat de pijn daadwerkelijk optreedt.

In **Hoofdstuk 6** bekeken we verschillen in placebo-effecten van diverse toedieningsvormen van medicijnen (wat we ook in Hoofdstuk 3 zagen) door in een online vragenlijstonderzoek de onderliggende verwachtingen te meten. Een grote steekproef, representatief voor de Nederlandse bevolking, scoorde de verwachte effectiviteit van zowel pijn- als jeuk-verlichtende medicijnen in verschillende toedieningsvormen: oraal, via injectie of lokaal op de huid. Overeenkomstig met onze eerdere bevindingen verwachtten respondenten dat injecties het meest effectief zouden zijn voor het verlichten van pijn. Voor het verlichten van jeuk daarentegen verwachtten respondenten dat lokaal toegediende medicijnen het meest effectief zouden zijn. Deze bevindingen geven aan dat de verwachte effectiviteit van medicijnen, en daarmee placebo- en

placebo-achtige effecten, afhangen van zowel de toedieningsvorm als van de behandelde klacht. Aanvullende analyses toonden dat een hogere verwachte effectiviteit samenhang met verwachtingen dat de medicijnen langer aanhoudende effecten, een snellere werking, een grotere veiligheid en groter gebruiksgemak hebben. De verwachte effectiviteit was niet of slechts zwak geassocieerd met verwachte bijwerkingen, prijs en mate waarin de toedieningsvorm als beangstigend werd gezien. Ook individuele verschillen in demografische kenmerken, gezondheid, frequentie van medicijngebruik en persoonlijkheidskenmerken hingen niet of slechts zwak samen met de verwachte effectiviteit. Alles bij elkaar genomen suggereren deze bevindingen dat invasieve behandelingen niet per se krachtiger zijn dan minder invasieve behandelingen. In plaats daarvan spelen ook andere factoren een rol, zoals het soort klacht dat behandeld wordt en mogelijk ook de locatie van de klacht en de gangbaarheid van een specifieke toedieningsvorm voor de klacht.

Tot besluit onderstrepen de bevindingen van het onderzoek in dit proefschrift de invloed van verwachtingen op pijn en het potentieel van verwachtingsinterventies voor het verbeteren van de behandeling van pijn en andere lichamelijke klachten. We vonden dat placebo- en placebo-achtige effecten opgewekt kunnen worden via verbale suggestie, conditionering en mentale verbeelding. Vooral verbale suggestie lijkt de korte-termijneffecten van pijnbehandelingen te verbeteren bij patiënten. We vonden bovendien, voor het eerst, dat mentale verbeelding van verminderde pijn (i.e., responsverbeelding) pijnvermindering kan veroorzaken via de effecten op responsverwachtingen. Daarnaast zagen we dat verwachtingen over de effectiviteit van medicijnen ook afhangen van de toedieningsvorm en de behandelde klacht. Concluderend kunnen we stellen dat het benutten van placebo-effecten door ons te richten op verwachtingen veelbelovend is voor het verbeteren van de reguliere behandeling van lichamelijke klachten zoals pijn.