

AKADEMIA WYCHOWANIA FIZYCZNEGO
IM. JERZEGO KUKUCZKI W KATOWICACH

mgr Jacek Skalski

**Generalizacja reakcji efektu hipoalgezji placebo i hiperalgezji nocebo
wywołanych sugestiami słownymi**

Rozprawa na stopień doktora nauk o kulturze fizycznej

Promotor:

dr hab. n. kf. Wacław M. Adamczyk

Katowice 2025

*Dla mojej żony Asi oraz dzieci:
Dominika, Judyty i Lucji, którzy dzielnie
towarzyszyli mi w tej naukowej
przygodzie oraz dla Ś.P. o. Macieja
Zięby OP, którego pytania o to, gdzie
widzę siebie za 5 lat, skutecznie
zachęcały do opuszczenia strefy
komfortu.*

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Placebo	7
1.2. Nocebo	9
1.3. Ból, hipoalgezia placebo i hiperalgezia nocebo	10
1.4. Mechanizmy uczenia się	15
1.5. Generalizacja.....	16
1.5.1. Generalizacja bodźca.....	16
1.5.2. Generalizacja reakcji	17
1.5.3. Generalizacja bodźca w badaniach nad bólem.....	19
1.5.4. Generalizacja reakcji w badaniach nad bólem	21
1.6. Algometria kompresyjna.....	23
1.7. Uzasadnienie podjęcia problematyki badawczej	24
2. CELE I HIPOTEZY	26
3. METODY.....	29
3.1. Eksperyment 1	29
3.1.1. Projekt badania	29
3.1.2. Uczestnicy	29
3.1.3. Interwencja i procedura eksperymentalna.....	31
3.1.4. Zmienne wynikowe	33
3.1.5. Przetwarzanie i analiza danych	33
3.2. Eksperyment 2	35
3.2.1. Projekt badania	35
3.2.2. Uczestnicy	36
3.2.3. Interwencja i procedura eksperymentalna.....	39
3.2.4. Zmienne wynikowe	45
3.2.5. Przetwarzanie i analiza danych	46
4. WYNIKI	48
4.1. Eksperyment 1	48
4.1.1. Statystyki opisowe.....	48
4.1.2. Parestezje.....	50
4.1.3. Ból	51
4.1.4. Przewodnictwo skórne	52
4.1.5. Rzetelność pomiaru między sesjami	53
4.1.6. Trafność ocen: CoVAS vs VAS	56
4.1.7. Związek między obwodem ramienia a intensywnością objawów	56
4.2. Eksperyment 2	57
4.2.1. Statystyki opisowe.....	60
4.2.2. Analizy dla zmiennej Ból	62
4.2.3. Analizy dla zmiennej Parestezje	65

4.2.4.	Analizy dla zmiennej SCR	68
4.2.5.	Analiza różnic międzygrupowych w poziomie lęku przed bólem	71
4.2.6.	Ocena skuteczności zaślepienia	72
5.	DYSKUSJA	73
6.	WNIOSKI	92
7.	BIBLIOGRAFIA	94
8.	WYKAZ TABEL	103
9.	WYKAZ RYCIN	104
10.	ANEKS.....	105
11.	STRESZCZENIE	114
12.	ABSTRACT	118

WYKAZ SKRÓTÓW

ACC - przednia część kory zakrętu obręczy (z ang. Anterior Cingulate Cortex)

ACTH - hormon adrenokortykotropowy (z ang. Adrenocorticotrophic Hormone)

AUC - pole pod krzywą (z ang. Area Under the Curve)

CCK - cholecystokinina (z ang. Cholecystokinin)

ChNS – choroba niedokrwienna serca

CoVAS – Komputerowa Wizualna Skala Analogowa (z ang. Computerized Visual Analogue Scale)

DLPFC - grzbietowo-boczna kora przedczołowa (z ang. Dorsolateral Prefrontal Cortex)

EDA – aktywność elektrodermalna (z ang. Electrodermal Activity)

FDR - odsetek fałszywych odkryć (z ang. False Discovery Rate)

fMRI – obrazowanie za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (z ang. Functional Magnetic Resonance Imaging)

FPQ-III - Kwestionariusz Lęku przed Bólem (z ang. Fear of Pain Questionnaire)

GLM – Ogólny Model Liniowy (z ang. General Linear Model)

HNPP – Dziedziczna Neuropatia z Nadwrażliwością na Ucisk (z ang. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies)

ICC – Współczynnik Korelacji Wewnątrzklasowej (z ang. Intraclass Correlation Coefficient)

NLPZ – Niesterydowe Leki Przeciwzapalne

OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy

PAD – Choroba Tętnic Obwodowych (z ang. Peripheral Arterial Disease)

PAG – Istota Szara Okołowodociągowa (z ang. Periaqueductal Gray)

PFC – kora przedczołowa (z ang. Prefrontal Cortex)

PPT - próg bólu uciskowego (z ang. Pain Pressure Threshold)

rACC - rostralna przednia część kory zakrętu obręczy (z ang. Rostral Anterior Cingulate Cortex)

SC – przewodnictwo skórne (z ang. Skin Conductance)

SCR - reakcja przewodnictwa skórnego (z ang. Skin Conductance Response)

SD – odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)

SDD - najmniejsze wykrywalne różnice (z ang. Smallest Detectable Differences)

SE - błąd standardowy pomiaru (z ang. Standard Error of Measurement)

SEM – błąd standardowy średniej (z ang. Standard Error of the Mean)

VRS – Werbalna Skala Pomiarowa (z ang. Verbal Rating Scale)

1. WSTĘP

Efekt placebo (z łac. placebo, placere – podobać się, być miłym) jest zjawiskiem, które od lat fascynuje tak zwykłych ludzi jak i naukowców. Jak to możliwe, że „lek”, który nie jest tak naprawdę lekiem może przyczynić się do poprawy samopoczucia? Co więcej, jak to możliwe, że poprawa stanu pacjenta dokonuje się nie tylko na poziomie subiektywnym (raportowanym przez pacjenta) ale również ma swoje odzwierciedlenie w obiektywnych parametrach? Pragnienie poznania odpowiedzi na te i podobne pytania przyczyniło się do rozpoczęcia całej linii badań nad mechanizmami efektu placebo, których geneza sięga początku XXI w. To właśnie w 2000 roku miała miejsce konferencja zorganizowana przez National Institutes of Health (NIH) zatytułowana „The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda”, podczas której naukowcy różnych dziedzin debatowali nad biologicznymi, psychologicznymi i socjologicznymi aspektami efektu placebo. Po konferencji wskazano dalsze kierunki badań, obejmujące między innymi próby identyfikacji ośrodkowych mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie efektów o charakterze placebo [29]. Można przyjąć, że wraz z wejściem w trzecie tysiąclecie, rozpoczęła się nowa era badań, w której efekt placebo przestał być tylko uporczywym problemem, który należy skontrolować w badaniach klinicznych, ale stał się odrębnym tematem zainteresowań badaczy.

1.1. Placebo

Pomimo że niektórzy sugerują, iż efekt placebo towarzyszy ludzkości od jej początków, ustalenie jednolitej definicji tego fenomenu stanowi znaczące wyzwanie. Hróbjartsson i Gøtzsche [67] w ramach systematycznego przeglądu literatury, podkreślili, że dotychczas nie wypracowano powszechnie akceptowanej definicji efektu placebo ani w środowisku naukowym, ani w praktyce klinicznej. Aż do dzisiaj niewiele się zmieniło. Wynika to z wielu

czynników. Bez wątpienia, efekt placebo jest zjawiskiem bardzo złożonym, co samo w sobie powoduje, że ujęcie go w ramy zwięzłej definicji jest wymagające. Taką próbę podjął w 1964 roku Arthur K. Shapiro [130], który określił placebo jako „dowolną procedurę terapeutyczną (lub składnik jakiegokolwiek procedury terapeutycznej) (1) która jest podawana celowo, aby wywołać dany efekt, lub (2) która nieświadomie wywiera wpływ na pacjenta, objaw, chorobę lub zespół, ale która obiektywnie nie ma określonego działania na leczony stan. Placebo jest również używane do opisanie właściwej kontroli w badaniach eksperymentalnych. Efekt placebo definiuje się jako zmiany wywołane przez placebo”. Definicja ta jednak nie spotkała się z ogólną akceptacją środowiska. Trudności definicyjne, jak zauważają Benedetti i wsp. [17], mogą również wynikać z faktu różnego znaczenia tego słowa dla klinicysty i naukowca. Pierwszy jest głównie zainteresowany czy w przeprowadzonym eksperymencie, badana procedura jest skuteczniejsza niż placebo. Drugi wykorzystuje placebo do badania różnych funkcji mózgu, od endogennej modulacji bólu po mechanizmy lękowe, od warunkowania klasycznego po uczenie się społeczne. Próbując zwięzle i w dużym uproszczeniu przybliżyć temat placebo, można przyjąć, że jest to zjawisko, w którym efekt terapeutyczny występuje po zastosowaniu określonej procedury (podaniu leku, interwencji psychoterapeutycznej lub fizjoterapeutycznej), która sama w sobie nie zawiera składnika aktywnego (np. podanie farmakologicznie obojętnej tabletki na ból głowy) [14]. Oczywiście takie podjęcie tematu nie wyczerpuje omawianego zjawiska. Efektem placebo będzie również zwiększony efekt terapeutyczny, wynikający na przykład z kontekstu leczenia – jawne podanie leku przez personel medyczny będzie skuteczniejsze w leczeniu bólu niż niejawne (np. przez samoczynnie uruchamianą pompę infuzyjną [18]. Efekt placebo występuje również poza kontekstem terapeutycznym: zmniejszenie powysiłkowego zmęczenia pod wpływem pozornego podawania tlenu [16] czy siły i wytrzymałości mięśniowej przy pomocy suplementacji środkiem imitującym kofeinę [122]. W jednej z prób definicyjnych Przemysław

Bąbel określił placebo jako metodę postępowania – bądź jej składnik – pozbawioną działania specyficznego w kontekście, w którym jest stosowana. Definicja ta obejmuje zarówno przypadki, gdy metoda jest nieaktywna w danych warunkach (np. antybiotyk w leczeniu grypy), jak i sytuacje, w których metoda jest aktywna, ale część jej działania zależy od zmiennych kontekstowych (np. kolor tabletki). Takie ujęcie placebo pozwala na szersze zrozumienie tego zjawiska, uwzględniając nie tylko klasyczne, tzw. „czyste” placebo, ale również formy zawierające aktywne składniki o niespecyficznym działaniu, czyli tzw. „nieczyste placebo” (z ang. impure placebo), a także czynniki kontekstowe towarzyszące aktywnym metodom leczenia [8].

1.2. Nocebo

Choć pojęcie efektu placebo jest stosunkowo dobrze zakorzenione zarówno w świadomości społecznej, jak i w literaturze naukowej, jego przeciwieństwo – efekt nocebo – pozostaje znacznie mniej rozpoznawalne. Powszechność znajomości terminu „placebo” potwierdzają nie tylko codzienne obserwacje, ale także dane z wyszukiwarek internetowych i analiz bibliometrycznych. Przykładowo, wpisanie „placebo” w wyszukiwarce Google generuje około 215 milionów wyników, podczas gdy dla hasła „nocebo” jest to zaledwie około 2,4 miliona wyników – czyli niemal 90 razy mniej¹. Również w bazie PubMed obserwuje się znaczną dysproporcję – przy zapytaniu: „Placebo Effect”[MeSH] OR „placebo effect*” OR „placebo response” OR „placebo-controlled” OR „placebo intervention”, uzyskuje się ponad 116 000 wyników, z których większość dotyczy badań klinicznych, w których efekt placebo traktowany był jako „kontrola”. Wpisanie „Placebo Effect”[MeSH] OR „placebo effect*” OR „placebo response” skutkuje odnalezieniem około 10 000 publikacji. Dla porównania, to samo zapytanie dla efektu nocebo oddaje niemal dziesięciokrotnie mniej wyników, a gdyby

¹ Data wyszukiwania w wyszukiwarce Google 10.06.2025 roku

spróbować wykluczyć spośród nich te, które traktują zarówno o efekcie placebo jak i nocebo ("Nocebo Effect"[MeSH] OR "nocebo effect*" OR "nocebo response") NOT ("Placebo Effect"[MeSH] OR "placebo effect*" OR "placebo response"), to wyszukiwarka PubMed odnajduje nieco ponad 350 artykułów naukowych² ([Rycina 1](#)).

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#4	...	>	Search: ("Nocebo Effect"[MeSH] OR "nocebo effect*" OR "nocebo response") NOT ("Placebo Effect"[MeSH] OR "placebo effect*" OR "placebo response")	364	10:23:03		
#3	...	>	Search: "Nocebo Effect"[MeSH] OR "nocebo effect*" OR "nocebo response"	1,132	10:22:54		
#2	...	>	Search: „Placebo Effect”[MeSH] OR „placebo effect*” OR „placebo response”	10,422	10:22:46		
#1	...	>	Search: „Placebo Effect”[MeSH] OR „placebo effect*” OR „placebo response” OR „placebo-controlled” OR „placebo intervention”	116,219	10:22:34		

Showing 1 to 4 of 4 entries

Ryc. 1 Wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących efektu placebo i nocebo w wyszukiwarce PubMed z dnia 10.06.2025 r.

W literaturze wielu autorów definiuje efekt nocebo jako przeciwieństwo efektu placebo. O ile rzeczywiście placebo, ze swojej natury może mieć korzystny wpływ na jednostkę, o efekcie nocebo (łac. nocere – szkodzić) mówi się, kiedy pod wpływem zastosowania jakiejś procedury (podanie leku, terapia) pewne symptomy ulegną pogorszeniu (np. zwiększenie dolegliwości bólowych lub wystąpienie innych, niekorzystnych objawów) [35]. Efektem nocebo będzie również zniesienie bądź zmniejszenie korzystnych efektów działania procedury terapeutycznej, poprzez negatywne oczekiwania wobec zaproponowanego leczenia (wywołane np. poprzez komunikat słowny, negatywne doświadczenia itp.).

1.3. Ból, hipoalgezia placebo i hiperalgezia nocebo

Obszerna literatura wykazuje obecność efektu placebo i nocebo w wielu jednostkach chorobowych. Niespecyficzne efekty leczenia odgrywają pozytywną i negatywną rolę w takich

² Data wyszukiwania w wyszukiwarce PubMed 10.06.2025 roku

zaburzeniach jak: depresja [45,107,139,148], schizofrenia i zaburzenia psychotyczne [4,65], zaburzenia lękowe [79,118], choroba Parkinsona [19,100,123], czynnościowa niestrawność [74], zaburzenia żołądkowo – jelitowe [111], astma [78] i wiele innych. Jednak najdogłębniej, efekty placebo i nocebo przebadane są w kontekście bólu i ich wpływu na ból [17,67,149].

Według definicji zaproponowanej przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań nad Bólem (z ang. International Association for the Study of Pain - IASP) z 2020 roku, „*Ból to przykre doznanie czuciowe i emocjonalne, związane, lub przypominające doznanie związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek:*

- *ból jest zawsze osobistym doświadczeniem, na które w różnym stopniu wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne.*
- *Ból i nocycepcja to różne zjawiska. Odczuwania bólu nie można wywnioskować wyłącznie z aktywności neuronów czuciowych.*
- *Ludzie poznają pojęcie bólu poprzez swoje życiowe doświadczenia.*
- *Należy uszanować zgłaszane przez osobę doznanie jako ból.*
- *Chociaż ból zwykle pełni rolę adaptacyjną, może mieć negatywny wpływ na funkcjonowanie oraz samopoczucie społeczne i psychologiczne.*
- *Opis słowny jest tylko jednym z kilku zachowań wyrażających ból; niezdolność do komunikowania się nie neguje możliwości odczuwania bólu przez człowieka lub zwierzę.”³.*

Hipoalgezę placebo (zmniejszenie odczuwania bólu poprzez efekt placebo) i hiperalgezę nocebo (zwiększenie odczuwania bólu w wyniku działania efektu nocebo) możemy rozpatrywać z kilku perspektyw. Na poziomie neurobiologicznym, oba zjawiska angażują inne struktury ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania z wykorzystaniem neuroobrazowania za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) ujawniły

³ tłumaczenie Polskiego Towarzystwa Badania Bólu - <https://ptbb.pl/bol/17-aktualnosci/556-bol-definicja-iasp-2020> (10.06.2025 r.)

potencjalne struktury odpowiedzialne za powstawanie hipoalgezji placebo, takie jak: grzbietowo-boczna kora przedczołowa (z ang. dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC), przednia część kory zakrętu obręczy (z ang. anterior cingulate cortex - ACC), oraz różne struktury podkorowe mózgu: podwzgórze, ciało migdałowate, istota szara okołowodociągowa (PAG) [36]. Jednak mechanizmy ośrodkowe leżące u podstaw hipoalgezji placebo wciąż są niewystarczająco poznane. W niedawnej metaanalizie badań nad neuronalnymi korelatami hipoalgezji placebo, autorzy zauważają, że duża heterogeniczność włączonych badań sugeruje, iż hipoalgezja placebo jest zjawiskiem wieloaspektowym, obejmującym wiele mechanizmów mózgowych, które różnią się w poszczególnych badaniach [161].

Podobnie nie sposób jednoznacznie wskazać konkretnych struktur OUN odpowiedzialnych za powstawanie hiperalgezji nocebo. W badaniu Kong i wsp. [83] hiperalgezja nocebo została wywołana poprzez wzbudzenie negatywnych oczekiwań wobec pozorowanej procedury eksperymentalnej. Na podstawie analizy fMRI zidentyfikowano struktury mózgowe zaangażowane w to zjawisko, w tym obustronnie: grzbietową część przedniej kory zakrętu obręczy (ACC), wyspę oraz górny zakręt skroniowy; lewostronnie: wieczko czołowe i ciemieniowe, przyśrodkowy zakręt czołowy, oczodołową korę przedczołową, górny płacik ciemieniowy oraz hipokamp; prawostronnie: przedmurze/skorupę, boczny zakręt czołowy oraz środkowy zakręt skroniowy. Ci sami autorzy przeprowadzili kolejne badanie, w którym po przeanalizowaniu danych fMRI w przed testem, stwierdzili, że funkcjonalne połączenia między obszarami czołowo – potylicznymi, a przednim zakrętem obręczy przedczołowej (rACC) i przednim zakrętem kory przedczołowej (PFC) były dodatnio skorelowane z efektem nocebo. Wyniki te sugerują, że neuronalna sieć czołowo - potyliczna, znana z zstępująco - wstępującej kontroli regulacji bólu i innych informacji sensorycznych, może również odgrywać rolę w przetwarzaniu bólu w warunkach nocebo hiperalgezji [84]. Thomaidou i wsp. [145] po przeanalizowaniu literatury, w której wykorzystywano fMRI

w badaniach nad nocebo hiperalgezią zauważyli, że najczęściej aktywowanymi obszarami były ACC, wieczko, PAG oraz PFC oraz obszary odpowiedzialne za procesy poznawcze oraz afektywne, takie jak kora obręczy przedczołowej i dolna część kory przedczołowej, ACC, wyspa, ciało migdałowate i hipokamp. Co ciekawe, badania, które używały jedynie warunkowania, ale nie stosowały negatywnych sugestii do wywołania negatywnych oczekiwań co do leczenia, nie wykazywały zaangażowania obszarów mózgu odpowiedzialnych za procesy afektywne, takie jak strach, ale za to angażowały struktury związane z percepcją i modulacją bólu, takie jak PFC, wyspa oraz rdzeń kręgowy.

Rozpatrując opisywane zjawiska na poziomie molekularnym również dostrzegalne są istotne różnice. Dotychczasowe badania wykazały, że hipoalgezia placebo może być wywoływana poprzez uwalnianie endogennych modulatorów, takich jak opioidy, kannabinoidy, dopamina czy też cholecystokinina, działająca jako negatywny modulator hipoalgezji placebo i potencjalnie ograniczająca efekt placebo [36]. Z drugiej strony, z efektem nocebo związany jest wzrost aktywności osi podwzgórza – przysadka – nadnercza, co wiąże się m.in. ze zwiększeniem stężenia kortyzolu w surowicy. Dowiedziono również, że zastosowanie niespecyficznego antagonisty cholecystokininy, proglumidu, przeciwdziało wywołaniu hiperalgezji nocebo [83], ukazując w ten sposób związek pomiędzy lękiem a hiperalgezią nocebo.

Trzecim poziomem, na którym można rozpatrywać efekt placebo i nocebo jest aspekt psychologiczny. W przeciwieństwie do wymiarów neurofizjologicznego czy molekularnego, psychologiczne mechanizmy efektu placebo i nocebo są zbieżne. W literaturze istnieje konsensus co do tego, że w wywołaniu obu zjawisk kluczową rolę odgrywają oczekiwania [7,19], choć istnieją doniesienia, sugerujące możliwość wywołania efektu placebo/nocebo bez udziału świadomości [9,19,72]. Oczekiwania mogą być modyfikowane poprzez wiele czynników, do których należą m.in. wcześniejsze doświadczenia, sugestia słowna,

warunkowanie klasyczne oraz uczenie się przez obserwację, inaczej warunkowanie zastępcze [11,39].

Sugestia słowna jest komunikatem werbalnym, mającym na celu wywołanie określonych oczekiwań względem przedmiotu komunikatu [15,40]. Pozytywną sugestią może być komunikat, dotyczący potencjalnie korzystnego działania np. procedury terapeutycznej. Tak skonstruowana informacja może zwiększać oczekiwania i w konsekwencji może skutkować wywołaniem efektu placebo. Z drugiej strony informacja o charakterze negatywnym może zmniejszać oczekiwane korzyści z danej procedury (np. „ta konkretna terapia ci nie pomoże”) lub zwiększać efekty niepożądane (np. „po zastosowaniu tego leczenia będziesz czuł mdłości i ból głowy”) wywołując tym samym efekt nocebo.

Warunkowanie klasyczne zostało zaobserwowane i opisane pierwszy raz przez Ivana Pavlova pod koniec XIX w [113]. Pavlov zauważył, że psy, które badał pod kątem produkowania śliny, wytwarzały większą ilość wydzieliny nie tylko podczas karmienia (co było zgodne z oczekiwaniami), ale również w momencie, kiedy słyszały kroki asystenta dostarczającego pożywienie. Zainspirowany tymi obserwacjami przeprowadził eksperyment, w ramach którego za każdym razem, gdy psy otrzymywały pokarm (bodziec bezwarunkowy), równocześnie podawany był sygnał dźwiękowy (bodziec neutralny, później pełniący funkcję bodźca warunkowego). Po wielokrotnym parowaniu obu bodźców, dźwięk sam w sobie wywoływał u psów wydzielanie śliny – zachowanie będące pierwotnie reakcją bezwarunkową na pokarm, lecz w wyniku uczenia się, ujawniającą się jako odruch warunkowy.

W warunkowaniu przez obserwację, w przeciwieństwie do warunkowania klasycznego, nabywanie nowych umiejętności lub oczekiwań odbywa się na podstawie obserwacji zachowań i reakcji innych osób, bez konieczności bezpośredniego doświadczenia przez osobę poddawaną procedurze. W kontekście hipoalgezji placebo, obserwowanie ludzi, którzy pod wpływem określonej procedury terapeutycznej zachowują się tak, jakby odczuwali mniejszy ból (np.

rozluźnienie twarzy, westchnienie ulgi lub zaznaczanie mniejszych wartości odczuwanego bólu na skali w warunkach eksperymentalnych), może sprawić, że zastosowanie tej samej procedury u obserwatora wywoła podobny efekt, mimo braku wcześniejszego osobistego doświadczenia związanego z daną procedurą.

Warunkowanie sprawcze różni się zarówno od warunkowania klasycznego, jak i od uczenia przez obserwację, ponieważ dotyczy kształtowania zachowań na podstawie ich konsekwencji. Podstawy tej formy warunkowania zostały po raz pierwszy opisane przez Edwarda Thorndike'a w ramach prawa efektu (z ang. Law of Effect) [146], które wskazywało na znaczenie konsekwencji zachowań dla ich powtarzalności. W późniejszych badaniach Burrhus Frederic Skinner [137] rozwinął tę teorię, wprowadzając pojęcia „wzmocnienia” i „kary”, które wpływają na prawdopodobieństwo powtórzenia danego zachowania. Badania eksperymentalne nad placebo i nocebo wykazały, że poprzez odpowiednie wzmocnienia można modulować percepcję bólu. Na przykład w badaniach nad hipoalgezią placebo stosowano nagrody (np. werbalne pochwały) za reakcje wskazujące na zmniejszenie bólu, co prowadziło do utrwalenia oczekiwań ulgi i faktycznego obniżenia odczuwania bólu [3]. Mechanizm ten działa również w przypadku efektu nocebo, gdzie negatywne konsekwencje, takie jak wzrost odczuwania bólu po negatywnie nacechowanych komunikatach, mogą być wzmacniane przez odpowiednie bodźce [1].

1.4. Mechanizmy uczenia się

Wyniki licznych badań eksperymentalnych, w których stosowano różnorodne metody, takie jak sugestia słowna, warunkowanie klasyczne i sprawcze czy uczenie się przez obserwację, jednoznacznie wskazują, że efekt placebo i nocebo są zjawiskami, których można się nauczyć i które podlegają mechanizmom uczenia się. Efekty te zostały skutecznie wywołane za pomocą różnych procesów uczenia się. Na przykład warunkowanie klasyczne było stosowane zarówno w modelach zwierzęcych [64,86], jak i u ludzi

z wykorzystaniem uświadomionych [72,110] i nieuświadomionych [9,71,72] bodźców. Uczenie przez obserwację może być wykorzystywane jako mechanizm indukcji zarówno hipotalgezji placebo [36], jak i hiperalgezji nocebo [127,142]. Co istotne, efekt ten można osiągnąć nie tylko poprzez bezpośrednie obserwowanie zachowania modelu w rzeczywistości, ale również za pośrednictwem nagrań wideo przedstawiających osobę oceniającą nasilenie doświadczanego bólu [69]. Ponadto istnieje coraz więcej dowodów wskazujących, że efekty placebo i nocebo mogą być indukowane przez warunkowanie sprawcze [1,3,88].

1.5. Generalizacja

Analiza reakcji placebo i nocebo z perspektywy procesów uczenia się zwraca uwagę na zjawisko generalizacji, które stanowi kluczowy element w procesie uczenia się. Roger Newland Shepard w swojej przełomowej pracy, odnosząc się do uniwersalnego prawa grawitacji Newtona, stwierdził, że „pierwszym ogólnym prawem psychologii powinno być prawo generalizacji”, podkreślając tym samym znaczenie tego zjawiska [131]. Jak zauważył autor, żadne z doświadczeń jednostki prawdopodobnie nie wystąpi w dokładnie tej samej formie. Dlatego organizmy muszą adaptować się do nowych warunków, a jednym z mechanizmów umożliwiających to przystosowanie jest generalizacja. Można wyróżnić dwa rodzaje generalizacji: generalizację bodźca i generalizację reakcji.

1.5.1. Generalizacja bodźca

Generalizacja bodźca polega na przenoszeniu wyuczonej w danym kontekście reakcji na podobne bodźce, co pozwala lepiej reagować w zmieniającym się otoczeniu [68]. Przykładem może być świat zwierząt, w którym czerwona barwa pełni funkcję ostrzegawczą, sygnalizując, że dany organizm może być trujący lub niebezpieczny [97]. Doświadczenie negatywnych skutków spożycia trującej zdobyczy może prowadzić do unikania innych organizmów o podobnych cechach (np. ubarwieniu), nawet gdy nie stanowią one rzeczywistego

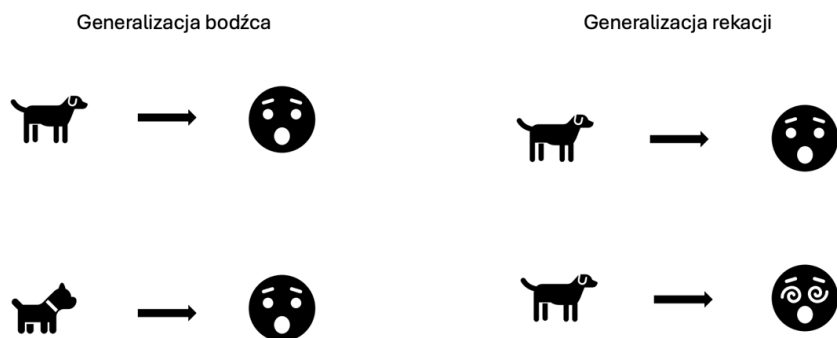
zagrożenia. W ten sposób wyuczona reakcja lęku i unikania czerwonego bodźca generalizuje się na inne stworzenia o zbliżonej barwie, co pomaga drapieżnikowi podejmować szybsze decyzje i zwiększa jego szanse na przeżycie. Przykład z życia codziennego dotyczący generalizacji bodźca u ludzi można zobaczyć w kontekście różnych fobii [55]. Na przykład cynofobia, czyli intensywny lęk przed psami, często rozwija się po negatywnym doświadczeniu, takim jak ugryzienie przez psa. W wyniku generalizacji osoba, która została ugryziona przez dużego psa, może nie tylko odczuwać lęk przed dużymi psami, ale także reagować strachem na widok mniejszych psów, a nawet na dźwięk szczekania, niezależnie od tego, czy dany pies jest groźny. W niektórych przypadkach sama obecność psa w oddali lub oglądanie zdjęć psów może wywołać intensywną reakcję lękową, co wskazuje na uogólnienie pierwotnego doświadczenia na wiele innych sytuacji (**Rycina 2**). Dzięki temu mechanizmowi, choć nie zawsze racjonalnie, człowiek szybciej rozpoznaje potencjalne zagrożenia i dostosowuje swoje zachowanie do nowych sytuacji.

Tendencja nowego bodźca do wywoływania reakcji lub zachowań podobnych do tych wywołanych przez inny bodziec jest znana od czasu pierwszych eksperymentów Pawłowa dotyczących warunkowania klasycznego [114,115]. Jednak dopiero słynny eksperyment Guttmana i Kalisha [61] na gołębiach w 1956 roku zapoczątkował linię badań nad generalizacją bodźca [66]. Od tego czasu wiele badań, zarówno na modelach zwierzęcych [46,50,53,125], jak i na ludziach w różnych aspektach badało to zjawisko. Wiadomo, że nieadaptacyjne uogólnianie bodźców jest cechą zaburzeń lękowych [48] czy też lęku związanego z bólem [101–105].

1.5.2. Generalizacja reakcji

Encyclopedia of Child Behavior and Development [Encyklopedia zachowań i rozwoju dziecka] podkreśla, że „generalizacja reakcji musi być odróżniona od generalizacji bodźca; ta ostatnia jest procesem, w którym wzmacnianie odpowiedzi w obecności określonego bodźca

zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia tej samej odpowiedzi w obecności podobnych czynników stymulujących. W przypadku generalizacji reakcji, reakcja zmienia się, podczas gdy okoliczności stymulacji pozostają niezmienione, z kolei w przypadku generalizacji bodźca, reakcja pozostaje taka sama, ale zmieniają się okoliczności stymulacji” (**Rycina 2**) [42].



Ryc. 2 Graficzne zobrazowanie różnic pomiędzy generalizacją bodźca (lewa strona) a generalizacją reakcji (prawa strona). Generalizacja bodźca: dwa podobne bodźce (dwa różne psy) wywołują tę samą reakcję (lęk). Generalizacja reakcji: ten sam bodziec (pies) wywołuje podobne, ale inne reakcje (np. lęk i panika).

Dzięki zjawisku generalizacji reakcji ludzie, podobnie jak zwierzęta, potrafią skutecznie reagować w nowych sytuacjach, dostrzegając wzorce w dotychczasowych doświadczeniach. Poprzez wyodrębnianie ogólnych zasad z konkretnych sytuacji, jednostki są w stanie zastosować zdobytą wiedzę w różnych, nowych kontekstach. Generalizacja reakcji jest szczególnie widoczna w procesie nauki, na przykład, gdy ludzie uczą się mowy (dodając w języku angielskim „s” do słów, w celu utworzenia liczby mnogiej, po opanowaniu tej zasady w kilku konkretnych przykładach) [141]. Zjawisko to można również zaobserwować podczas nauczania dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu różnych umiejętności społecznych [124]. Przykładem jest badanie, w którym uczono czworo dzieci z autyzmem, pomagania dorosłym w różnych codziennych czynnościach. W ramach badania, zastosowano kompleksową metodę nauczania, obejmującą modelowanie wideo, podpowiedzi oraz nagrody za poprawne zachowania. Dzieci uczyły się różnych form pomagania, takich jak znajdowanie przedmiotów, odkładanie rzeczy na miejsce czy przygotowywanie materiałów do zajęć, przy czym eksponowano je na różne sytuacje, aby lepiej przyswajały wzorce zachowań. Wyniki

pokazały, że wszystkie dzieci opanowały umiejętność pomagania w sytuacjach, które były ćwiczone, oraz potrafiły przenieść te umiejętności na nowe, nieznane wcześniej sytuacje, inne miejsca oraz w obecności innych dorosłych. Po zakończeniu treningu dzieci nadal wykazywały zdolność do pomagania, co potwierdzało trwałość i skuteczność zastosowanej metody [124].

Inny ciekawy przykład wystąpienia generalizacji reakcji opisany został przez Ludwiga i Gellera w 1991 roku [94]. W artykule opisano interwencję mającą na celu zwiększenie używania pasów bezpieczeństwa przez dostawców pizzy. Program obejmował spotkania grupowe, podczas których omawiano korzyści z zapinania pasów, przedstawiano dane dotyczące niskiego poziomu ich użycia, a uczestnicy zobowiązywali się do ich stosowania, podpisując specjalne karty. W pizzeriach umieszczano również przypomnienia wizualne. Efektem interwencji było znaczne zwiększenie używania pasów bezpieczeństwa u kierowców z dwóch pizzerii, gdzie wdrożono program. Choć pierwotnym celem była poprawa korzystania z pasów, zaobserwowano także *generalizację reakcji*, która przejawiała się we wzroście używania kierunkowskazów – mimo że nie było to bezpośrednio nauczane. W grupie kontrolnej, która nie uczestniczyła w programie, nie zaobserwowano zmian w tych zachowaniach.

Generalizacja reakcji odgrywa kluczową rolę w procesie uczenia się (lub nauczania), ponieważ nie jest możliwe „przygotowanie wszystkich zachowań na wszystkie sytuacje” [93].

1.5.3. Generalizacja bodźca w badaniach nad bólem

Biorąc pod uwagę, że badania nad placebo i nocebo koncentrują się w dużej mierze na wpływie na ból, naturalnym jest, że generalizacja bodźca stała się również przedmiotem zainteresowania w tej właśnie dziedzinie. Istnieją doniesienia sugerujące, że generalizacja bodźca może wpływać na odczuwanie bólu. Koban i wsp [81]. w serii trzech eksperymentów badali zjawisko generalizacji bodźca w kontekście modulacji bólu. Uczestnicy uczyli się kojarzyć bodźce wizualne, takie jak wzorce Gabora (plamy Gabora) oraz rysunki zwierząt i

pojazdów, z różnymi poziomami bólu (wysokim lub niskim). Następnie testowano, czy to wyuczone kojarzenie przenosi się na nowe bodźce, które były percepcyjnie lub konceptualnie podobne do tych używanych podczas nauki. Wyniki wskazały, że generalizacja bodźca miała miejsce – uczestnicy odczuwali większy ból, gdy nowe bodźce były podobne do tych, które wcześniej kojarzyli z wyższą intensywnością bólu. Co istotne, efekt generalizacji zależał od oczekiwań bólu nabytych w początkowej fazie, co podkreśla rolę świadomych procesów poznawczych w generalizacji modulacji bólu. W badaniu Liu i wsp. [91] opisano dwa eksperymenty, w których uczestnicy uczyli się kojarzyć obrazy z różnymi poziomami bólu. W pierwszym eksperymencie stosowano podejście oparte na kategoriach – obrazy należące do jednej kategorii były powiązane z wysokim bólem, a obrazy z innej kategorii z niskim bólem. Następnie testowano, czy te wyuczone skojarzenia przenoszą się na nowe, niewidziane wcześniej obrazy z tych samych kategorii. W drugim eksperymencie użyto pojedynczych obrazów jako bodźców warunkowych, aby zbadać siłę generalizacji po nauce na podstawie jednego przykładu. Wyniki wykazały, że zarówno efekty hipotalgezji placebo (obniżenie bólu), jak i hiperalgezji nocebo (zwiększenie bólu) były generalizowane na nowe bodźce konceptualnie podobne do pierwotnie wyuczonych, co sugeruje, że modulacja bólu może być przenoszona na nowe sytuacje dzięki uczeniu się opartemu na kategoriach.

W badaniu Kampermann i wsp. [76] analizowano generalizację efektu placebo w kontekście ulgi w bólu, stosując podejście oparte na warunkowaniu klasycznym. Uczestnicy uczyli się kojarzyć obrazy prezentujące twarze z różnymi poziomami ulgi w bólu, gdzie jedna twarz była związana z silniejszym efektem przeciwbólowym niż inna. W fazie testowej oceniano ulgę w bólu przy użyciu nowych twarzy, które różniły się stopniem podobieństwa do twarzy używanych podczas warunkowania. Wyniki ujawniły obecność gradientu generalizacji – placebo wywoływało większą ulgę w bólu, gdy twarz była bardziej podobna do tej związanej z silniejszą ulgą, a efekt stopniowo malał wraz ze spadkiem podobieństwa.

1.5.4. Generalizacja reakcji w badaniach nad bólem

Powyższe badania wyraźnie wskazują, że generalizacja bodźca ma istotny wpływ na modulację bólu za pomocą efektów placebo i nocebo. We wszystkich eksperymentach wykazano, że wyuczone skojarzenia związane z bólem lub ulgą mogą przenosić się na nowe, podobne bodźce, co oznacza, że wcześniejsze doświadczenia i oczekiwania mogą kształtować percepcję bólu w nowych sytuacjach. Wyniki te podkreślają, że mechanizmy generalizacji odgrywają kluczową rolę w modulacji bólu i mają istotne znaczenie dla zrozumienia wpływu placebo i nocebo na odczuwanie bólu w różnych kontekstach.

Co ciekawe, choć literatura jednoznacznie wskazuje, że efekty placebo i nocebo są zjawiskami podlegającymi mechanizmom uczenia się, brakuje badań, które analizowałyby generalizację reakcji – czyli przeniesienie efektu placebo lub nocebo z jednego objawu na inny – w odróżnieniu od dobrze udokumentowanej generalizacji bodźca.

Chociaż wyników badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych nie można bezpośrednio odnosić do ludzi, Guo i wsp. [60] zbadali możliwość przeniesienia efektu placebo z bólu na zachowania depresyjne u myszy, wykazując, że indukcja hipoalgezji placebo poprawiała wyniki w testach behawioralnej beznadziei oraz wpływała na wydzielanie hormonów.

Istnieją również doniesienia o możliwym przeniesieniu efektu placebo między różnymi objawami u ludzi. Zdolność transferu efektu placebo z bólu na wydolność ruchową została zbadana przez Carlino i wsp. [32]. Autorzy wykazali, że skuteczne wywołanie hipoalgezji placebo poprzez warunkowanie klasyczne wpłynęło pozytywnie także na wzrost zdolności motorycznych. W dwóch eksperymentach przeprowadzonym przez Zhang i wsp. [159,160] wykazano przeniesienie efektu placebo z bólu na poziom deklarowanych negatywnych emocji. Efekt zaobserwowano zarówno w subiektywnych ocenach, jak i na poziomie aktywności mózgowej.

Dotychczas opublikowano jedynie dwa badania dotyczące generalizacji reakcji efektu placebo w kontekście bólu [25,156], z których tylko jedno – przeprowadzone przez Weng i współpracowników – uwzględniało również efekt nocebo. W badaniu Botvinik-Nezer i wsp. [25] wykazano, że efekt placebo indukowany w przypadku bólu wywołanego bodźcem termicznym może generalizować się na ból mechaniczny. Z kolei w badaniu Weng i wsp. [156] analizowano, czy efekty placebo i nocebo mogą ulegać generalizacji zarówno w obrębie różnych klas bodźców wywołujących ból (np. z bólu termicznego na ból mechaniczny), jak i między odmiennymi rodzajami doznań (z bólu cieplnego na świąd). Wyniki potwierdziły możliwość generalizacji efektu placebo i nocebo w obrębie różnych modalności bólowych, jednak nie wykazano przeniesienia efektu między bólem a świądem. Autorzy sugerowali, że brak tego efektu mógł wynikać z zastosowania niezależnych metod wywoływania obu doznań – ból indukowano bodźcami termicznymi, a świąd wywoływano kontaktowo za pomocą ziaren świerzbca właściwego (z łac. *Mucuna pruriens*).

W przeciwieństwie do wcześniej omawianych badań, w których do wywołania efektów placebo i nocebo wykorzystywano warunkowanie klasyczne, w badaniu własnym – zaprezentowanym w niniejszej dysertacji – zastosowano sugestię słowną jako metodę indukcji tych efektów. Ponadto, zamiast stosowania dwóch odrębnych bodźców w celu wywołania różnych doznań, zastosowano jeden bodziec – ucisk mankietu ciśnieniomierza – który jednocześnie indukował zarówno ból, jak i parestezje. Taki model eksperymentalny pozwala na bardziej bezpośrednie zbadanie generalizacji efektów placebo i nocebo w obrębie różnych doznań somatosensorycznych, eliminując potencjalne zakłócenia wynikające z różnic w metodach wywoływania objawów. Dzięki temu badanie to wnosi istotny wkład w zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw generalizacji efektu placebo i nocebo, oferując nową perspektywę na ich indukcję oraz granice możliwego przenoszenia.

1.6. Algometria kompresyjna

W celu wywołania dwóch objawów jednocześnie wykorzystano sterowaną komputerowo, zautomatyzowaną algometrię kompresyjną z użyciem mankietu (z ang. Cuff Algometry - CA) - model zaproponowany w 2001 roku przez Romanasa Polianskisa [119]. W przeciwieństwie do powszechnie stosowanej w badaniach nad bólem algometrii uciskowej, sterowana komputerowo algometria kompresyjna jest techniką niezależną od badacza i charakteryzuje się wysoką rzetelnością w badaniu bólu tkanek głębokich [59,87]. Dodatkowo umożliwia ona pomiar zmian w odczuciach podczas stymulacji w czasie rzeczywistym – za pomocą suwaków na skomputeryzowanej wizualnej skali analogowej (CoVAS) – a także innych zmiennych, takich jak progi bólu wywołanego uciskiem, tolerancja bólu na ucisk oraz sumowanie czasowe bólu [59]. Ze względu na swoje właściwości, ucisk przy pomocy mankietu ciśnieniomierza może być stosowany nie tylko do indukcji bólu, lecz także do wywoływania parestezji [126]. Zgodnie z definicją Narodowego Instytutu Zaburzeń Neurologicznych i Udarów Mózgu (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) *parestezja odnosi się do uczucia pieczenia lub mrowienia odczuwanego w różnych częściach ciała, które pojawia się podczas długotrwałego ucisku na nerw.*

Ból i parestezja należą do objawów, które powszechnie współistnieją m.in. w bólu neuropatycznym [158]. Parestezja jest często zgłaszana w przypadkach uszkodzeń nerwów, takich jak zespół cieśni nadgarstka [30], ból korzeniowy spowodowany uciskiem korzeni nerwowych [28] czy neuropatia obwodowa [20]. Szacuje się, że ból neuropatyczny dotyka około 7-10% ogólnej populacji [38] i odpowiada za około 15-25% wszystkich przypadków przewlekłego bólu [34]. Jednocześnie wpływ bólu neuropatycznego i parestezji na jakość życia jest ogromny. Objawy te mogą prowadzić do znacznego fizycznego, emocjonalnego i psychologicznego cierpienia. Pacjenci z bólem neuropatycznym często doświadczają silnego dyskomfortu, zaburzeń snu, lęku i depresji [138,151]. Przewlekły charakter tego bólu

dodatkowo powoduje trudności w wykonywaniu codziennych czynności, co jeszcze bardziej pogłębia obciążenie psychiczne [47]. Ból neuropatyczny jest szczególnie oporny na leczenie. Konwencjonalne leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub opioidowe, często okazują się nieskuteczne [52]. Leczenie zwykle wymaga zastosowania kombinacji różnych leków, takich jak leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe czy preparaty miejscowe, w połączeniu z podejściami nefarmakologicznymi, takimi jak fizjoterapia czy wsparcie psychologiczne [13].

1.7. Uzasadnienie podjęcia problematyki badawczej

Efekty placebo i nocebo są zjawiskami psychofizjologicznymi, które od wielu lat stanowią przedmiot intensywnych badań. Liczne dowody wskazują, że mechanizmy stojące za tymi efektami są ściśle związane z procesami uczenia się, w tym warunkowaniem klasycznym, instrumentalnym oraz sugestiami słownymi. W procesie uczenia się jednym z kluczowych elementów jest generalizacja, która pozwala na przenoszenie reakcji na bodźce (informacje) podobne do tych pierwotnie warunkowanych. Podczas gdy generalizacja bodźca w kontekście efektu placebo i nocebo została dobrze udokumentowana, wciąż brakuje badań dotyczących generalizacji reakcji, czyli możliwości przeniesienia efektu placebo lub nocebo z jednego objawu na inny.

Bazując na teoretycznych założeniach mechanizmów uczenia się oraz istniejących dowodach na występowanie generalizacji bodźca w przypadku efektu placebo i nocebo, można przypuszczać, że generalizacja reakcji również jest możliwa. Wynika to z podobieństw procesów leżących u podstaw obu form generalizacji. Skoro jeden bodziec jest w stanie wywołać podobną reakcję do bodźca pierwotnego, logiczne wydaje się założenie, że reakcja wywołana jednym objawem może przenieść się na inny objaw, szczególnie jeśli oba są postrzegane przez uczestnika jako powiązane.

Prezentowane badanie stanowi pierwszą próbę eksperymentalnej oceny możliwości wystąpienia generalizacji reakcji nocebo lub placebo pomiędzy różnymi objawami somatycznymi, przy zastosowaniu modelu opartego wyłącznie na sugestii słownej. Nowatorstwo podejścia polega nie tylko na samej koncepcji badawczej, ale także na użyciu jednego, spójnego systemu stymulacji do jednoczesnego wywoływania dwóch różnych objawów: bólu i parestezji. Dzięki temu oba objawy – choć odmienne jakościowo – dzielą wspólną przyczynę fizyczną, co nadaje im koncepcyjne podobieństwo i eliminuje wiele zmiennych zakłócających. Dodatkowo, objawy te były oceniane za pomocą tej samej skali (CoVAS), obsługiwanej w czasie rzeczywistym na jednym urządzeniu, co pozwalało na bezpośrednie i równoległe monitorowanie obu reakcji w ustandaryzowanych warunkach. Takie rozwiązanie zwiększa trafność porównań między objawami i wzmacnia podstawy do analizy zjawiska generalizacji. Co istotne, dotychczasowa literatura skupiała się głównie na generalizacji bodźca, natomiast temat generalizacji reakcji pozostawał niemal całkowicie nieeksplorowany. Tym samym, niniejsza praca wypełnia ważną lukę badawczą i dostarcza nowego podejścia metodologicznego w badaniach nad psychofizjologicznymi mechanizmami placebo i nocebo.

2. CELE I HIPOTEZY

Celem ogólnym badania jest odpowiedź na pytanie, czy możliwe jest zaobserwowanie generalizacji reakcji efektu placebo i nocebo wywołanej sugestią słowną. Innymi słowy, czy możliwe jest wywołanie hiperalgezji nocebo / hipoalgezji placebo poprzez komunikat werbalny ukierunkowany na zwiększenie / zmniejszenie odczuć bólowych oraz czy wywołany efekt „przeniesie się” również na inny objaw – parestezję. Odpowiedź na to pytanie wymagała stworzenia modelu eksperymentalnego, zdolnego do wywołania oraz oceny w czasie rzeczywistym dwóch objawów jednocześnie. W związku z tym niniejsza dysertacja zawiera w sobie wyniki dwóch badań eksperymentalnych.

Pierwsze badanie eksperymentalne miało na celu opracowanie i empiryczną weryfikację modelu eksperymentalnego, który następnie posłużył do przeprowadzenia głównego badania. W tym celu postawiono pytania szczegółowe oraz sformułowano następujące hipotezy:

Pytania badawcze:

1. Czy możliwe jest jednoczesne wywołanie bólu w miejscu ucisku oraz parestezji dystalnie od miejsca ucisku przy użyciu bodźca uciskowego aplikowanego sterowanym komputerowo mankietem ciśnieniomierza?
2. Czy oceny objawów dokonywane przez uczestników w czasie rzeczywistym są rzetelne i powtarzalne między powtórzeniami bodźca o identycznych parametrach?
3. W jaki sposób różne parametry ucisku (intensywność i czas trwania) wpływają na intensywność doświadczanych objawów (ból i parestezje)?
4. Czy oceny objawów dokonywane w czasie rzeczywistym będą zgodne z ocenami retrospektywnymi dokonywanymi po zakończeniu bodźca na klasycznej skali VAS wyświetlanej na ekranie monitora?
5. Czy obwód ramienia uczestnika wpływa na intensywność objawów bólu i parestezji mierzonych za pomocą skali CoVAS?

Hipotezy:

1. Aplikacja mechanicznego bodźca uciskowego za pomocą komputerowo sterowanego mankietu ciśnieniomierza wywoła zarówno ból w miejscu ucisku, jak i parestezję w obszarze dystalnym.
2. Oceny bólu i parestezji dokonywane w czasie rzeczywistym będą cechowały się umiarkowaną do wysokiej rzetelnością wewnątrzklasową między powtórzeniami tych samych parametrów stymulacji.
3. Wraz ze wzrostem intensywności ucisku (ciśnienia) i czasu trwania bodźca, intensywność obu objawów będzie narastała.
4. Oceny objawów dokonywane w czasie rzeczywistym będą dodatnio skorelowane z ocenami dokonywanymi retrospektywnie na skali VAS.
5. Obwód ramienia będzie dodatnio skorelowany z intensywnością bólu i parestezji mierzonych na skali CoVAS.

Drugie badanie, wykorzystując opracowany model, miało odpowiedzieć na następujące pytania badawcze:

Pytania badawcze:

1. Czy sugestia słowna może skutecznie wywołać hiperalgezę nocebo (wzrost odczuwania bólu) i hipoalgezę placebo (zmniejszenie odczuwania bólu)?
2. Czy efekt nocebo będzie silniejszy niż efekt placebo w modulowaniu percepcji bólu?
3. Czy efekt placebo lub nocebo może zostać przeniesiony (zgeneralizowany) z bólu na drugi objaw, jakim jest parestezja?
4. Czy generalizacja efektu będzie silniejsza dla nocebo niż dla placebo?
5. Czy zaobserwowane efekty behawioralne znajdą odzwierciedlenie w obiektywnych reakcjach fizjologicznych rejestrowanych za pomocą przewodnictwa skórniego (SCR)?

Hipotezy:

1. Uczestnicy otrzymujący sugestię nocebo doświadczą istotnego wzrostu intensywności odczuwanego bólu w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast uczestnicy otrzymujący sugestię placebo – istotnego spadku intensywności bólu.
2. Zmiana intensywności bólu będzie większa w grupie nocebo niż w grupie placebo.
3. Sugestia słowna ukierunkowana wyłącznie na ból wywoła również istotną zmianę w odczuwaniu parestezji w grupie nocebo i placebo, pomimo braku bezpośredniej manipulacji dotyczącej tego objawu.
4. Zmiana poziomu odczuwania parestezji (post – pre) będzie istotnie większa w grupie nocebo niż w grupie placebo.
5. Efekty behawioralne związane z modulacją percepcji bólu i parestezji będą miały swoje odzwierciedlenie w reaktywności fizjologicznej, mierzonej przy pomocy przewodnictwa skórniego (SCR).

3. METODY

Przeprowadzone badania eksperymentalne zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM19 (2020/37/B/HS6/04210), którego autor niniejszej pracy jest kierownikiem.

3.1. Eksperyment 1

3.1.1. Projekt badania

Badanie miało charakter eksploracyjny i zostało zaprojektowane w układzie wewnątrzgrupowym, bez podziału na grupy. Każda z czterdziestu zdrowych osób uczestniczyła w dwóch sesjach eksperymentalnych, w trakcie których otrzymała łącznie osiemnaście bodźców uciskowych (po dziewięć w każdej sesji). Bodźce te stanowiły pełną kombinację trzech poziomów ciśnienia (100, 150, 200 mmHg) oraz trzech czasów trwania ucisku (90, 120, 150 sekund). Kolejność prezentowanych bodźców była losowa i ustalana indywidualnie dla każdej sesji i każdego uczestnika. Głównym celem eksperymentu było zbadanie wpływu ciśnienia i czasu trwania ucisku na intensywność wywoływanego bólu oraz parestezji. Dodatkowe cele obejmowały ocenę rzetelności i powtarzalności procedury wywołania objawów, związku pomiędzy obwodem ramienia a nasileniem objawów oraz korelacji między ocenami objawów w czasie rzeczywistym (CoVAS) a ocenami retrospektywnymi (VAS).

3.1.2. Uczestnicy

Zgoda Komisji Bioetycznej i rejestracja badania

Eksperyment został przeprowadzony w certyfikowanym Laboratorium Badania Bólu (ISO 9001:2015) wchodzącym w skład kompleksu laboratoriów Instytutu Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach. Badanie

przeprowadzono zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej po uzyskaniu stosownych zgód Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych w Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach (uchwała nr 9/2019 z dn. 17.01.2019 r. z późniejszą aktualizacją nr KB/9/2020 z dn. 5.02.2020 r.). Protokół badania został zarejestrowany przed rozpoczęciem zbierania danych na platformie Open Science Framework (OSF) dnia 26.06.2021 r. i jest dostępny pod adresem <https://osf.io/wmhtq>.

Kryteria włączenia i wyłączenia

Do udziału w badaniu dopuszczone zostały jedynie zdrowe osoby w wieku 18-35 lat, które (według samooceny) nie odczuwały bólu w dniu badania. Do wykluczenia osób, które miały jakiegokolwiek schorzenia mogące wpływać na percepcję bólu, takie jak choroby neurologiczne lub ból kończyny górnej trwający dłużej niż dwadzieścia cztery godziny w miesiącu poprzedzającym badanie, stosowano kwestionariusz przesiewowy (**Załącznik nr 1**). Wykluczono również osoby, które miały jakiegokolwiek choroby ogólnoustrojowe lub historię nietolerancji na bodźce uciskowe podczas rutynowego pomiaru ciśnienia krwi. Aby ujednolicić stronę ciała narażoną na bodźce wywołane uciskiem oraz w celu zminimalizowania wpływu ręczności na odczucia bólowe, do badania dopuszczono jedynie osoby praworęczne [128,144].

Rekrutacja

Grupa czterdziestu uczestników (20 kobiet, 20 mężczyzn) została zrekrutowana spośród społeczności akademickiej za pomocą informacji zamieszczonych w mediach społecznościowych oraz przy pomocy metody kuli śnieżnej. Przed podpisaniem świadomej zgody uczestnicy zostali poinformowani o procedurach badania oraz o tym, że mogą wycofać się z badania w dowolnym momencie, bez podawania przyczyny i bez żadnych konsekwencji. Za udział w eksperymencie, uczestnicy otrzymali gratyfikację finansową w wysokości 50 PLN.

3.1.3. Interwencja i procedura eksperymentalna

Urządzenia badawcze

W celu wywołania objawów bólu i parestezji, zaadaptowano dostępne komercyjnie urządzenie do mierzenia ciśnienia tętniczego krwi (Omron M3 HEM-7200-EE2(V), Omron Healthcare Co., Ltd., Japonia) i połączono je z suwakowymi potencjometrami, które służyły do oceny objawów na CoVAS w czasie rzeczywistym. Przewodnictwo skórne (SC) mierzono za pomocą aktywności elektrodermalnej (EDA) i rejestrowano w sposób ciągły za pośrednictwem urządzenia USB Physiology Coupler (Contact Precision Instruments®, Pendragon House, Butleigh Rd, Wielka Brytania) podłączonego do dwóch elektrod Ag-AgCl o średnicy 8 mm, wypełnionych żelem EDA (EDALYT, EasyCap GmbH, Niemcy), które umieszczono na dystalnych palczkach niedominującego palca wskazującego i środkowego. Eksperyment został zaprogramowany i przeprowadzony za pomocą oprogramowania PsychoPy (v2021.2.3), dostępnego na zasadach „open source” [116]. Do kontrolowania mankietu, potencjometrów oraz urządzenia LabJack U3-LV (LabJack Corporation, Lakewood, CO, Stany Zjednoczone), które umożliwiało komunikację z urządzeniem EDA, użyto dwóch bibliotek Pythona („serial” i „u3”).

Procedura eksperymentalna

Uczestnicy zostali poproszeni o zajęcie miejsca na krześle naprzeciwko ekranu komputera, z rękami spoczywającymi na stole. Po wypełnieniu kwestionariusza przesiewowego i podpisaniu świadomej zgody zebrano dane dotyczące wieku, wzrostu, masy ciała oraz obwodu ramienia (mierzonego centymetrem krawieckim w najszerszym miejscu ramienia, w okolicy połowy długości kości ramiennej). Dodatkowo, poproszono uczestników o ocenę lęku przed bólem za pomocą 10-punktowej skali oceny słownej (Verbal Rating Scale - VRS). Na skali tej 0 oznaczało „brak lęku przed bólem”, a 10 „bardzo wysoki lęk przed bólem”.

Mankiet ciśnieniomierza został umieszczony na lewym ramieniu uczestnika, tuż nad stawem łokciowym (zgiętym pod kątem 90°). Paliczki palca wskazującego i środkowego zostały wcześniej przygotowane poprzez umycie rąk w ciepłej wodzie [26]. Dwie elektrody zostały przymocowane za pomocą samoprzylepnej taśmy. Eksperymentator wyjaśnił, jak obsługiwać suwaki w celu odzwierciedlenia intensywności zarówno bólu, jak i parestezji, zanim rozpoczęto zbieranie danych.

Po założeniu mankietu wykonano jedną próbę zapoznawczą, obejmującą jeden bodziec uciskowy o sile 150 mmHg i czasie trwania 20 sekund, w celu zapoznania uczestników z charakterem bodźców oraz procedurą oceny. Uczestnicy zostali poproszeni o utrzymanie zrelaksowanej pozycji podczas testu, zminimalizowanie ruchów badanej kończyny (lewej) i ocenę intensywności bólu oraz parestezji w czasie rzeczywistym (za pomocą prawej ręki) na suwakach umieszczonych przed nimi.

Faza główna eksperymentu

Faza główna eksperymentu składała się z dwóch identycznych sesji. W każdej sesji uczestnicy otrzymywali serię dziewięciu bodźców. Przerwa pomiędzy bodźcami wynosiła sto dwadzieścia sekund. Bodźce były dobierane w losowej kolejności, nieznaney ani uczestnikom, ani osobie przeprowadzającej badanie. W celu analizy rzetelności, każdy parametr był zastosowany dwukrotnie u każdego uczestnika, co dawało łącznie osiemnaście bodźców na osobę. Pomiedzy pierwszą a drugą sesją zastosowano piętnastominutową przerwę, podczas której mankiet był zdejmowany, a uczestników zachęcano do swobodnego ruchu kończyny w celu pobudzenia krążenia krwi. Uczestnicy oceniali intensywność bólu i parestezji w czasie rzeczywistym, używając CoVAS poprzez manewrowanie potencjometrami. Po każdej próbie proszono o dodatkową ogólną ocenę bólu i parestezji na skali VAS wyświetlanej na ekranie komputera.

3.1.4. Zmienne wynikowe

Głównymi zmiennymi wynikowymi w badaniu były intensywność bólu oraz intensywność parestezji oceniane w czasie rzeczywistym przy użyciu CoVAS. Dane rejestrowano w sposób ciągły podczas trwania każdego bodźca. Dla każdego bodźca obliczono średnią intensywność objawu w fazie plateau oraz pole pod krzywą (z ang. area under the curve, AUC). Dodatkowo, po zakończeniu każdego bodźca uczestnicy oceniali retrospektywnie intensywność bólu i parestezji za pomocą klasycznej skali VAS wyświetlanej na ekranie monitora. Drugorzędną zmienną wynikową stanowił poziom przewodnictwa skórniego rejestrowany poprzez aktywność elektrodermalną. Sygnał ten zbierano w sposób ciągły w czasie rzeczywistym przez cały eksperyment z wykorzystaniem specjalistycznego sprzętu i elektrody umieszczonej na niedominującej dłoni. Moment rozpoczęcia i zakończenia każdego bodźca był cyfrowo oznaczony, co pozwoliło na wyodrębnienie fragmentów sygnału odpowiadających każdemu bodźcowi. Dodatkowo jako zmienne uzupełniające, zebrano: dane demograficzne uczestników (wiek, płeć, masa ciała, wzrost), obwód ramienia, w celu oceny potencjalnych korelacji z intensywnością objawów oraz ocenę lęku przed bólem na dziesięciopunktowej skali VRS.

3.1.5. Przetwarzanie i analiza danych

Przetwarzanie sygnału

Przed rozpoczęciem głównych analiz statystycznych, zaimportowano i wstępnie przetworzono przy użyciu środowiska MATLAB R2023b (MathWorks, Natick, MA) surowe dane uzyskane z pomiarów wykonanych za pomocą skal CoVAS. Mierzone w czasie rzeczywistym intensywności bólu i parestezji, jak również dane dotyczące bodźców (ciśnienia), zostały najpierw zredukowane na poziomie uczestnika, poprzez uśrednienie ocen dla każdej sekundy pozyskiwania danych. Zredukowane dane zostały następnie wykreślone jako funkcja

czasu i wykorzystane do obliczenia średnich ocen dla każdego zastosowanego bodźca oraz wskaźnika AUC dla każdej z dwóch sesji. W celu skorygowania opóźnienia w ustaleniu docelowego poziomu ciśnienia, parametry (średnia, AUC) obliczono na podstawie danych z fazy plateau każdego bodźca. Sygnał SC został najpierw wygładzony za pomocą średniej ruchomej, a następnie poddany podobnym krokom wstępnego przetwarzania, jak dane behawioralne opisane powyżej. Tego typu obróbka sygnału jest powszechnie stosowaną praktyką [58,95,143]. Dane SCR dziesięciu uczestników zostały wykluczone z analizy z powodu brakujących zapisów sygnału w pierwszej (n=4) lub drugiej (n=2) sesji eksperymentu albo artefaktów (n=4), będącej wynikiem awarii urządzenia podczas zapisu danych.

Analiza statystyczna

Statystyki opisowe są prezentowane jako średnie i odchylenia standardowe (SD), chyba że wskazano inaczej. Główna analiza została przeprowadzona za pomocą Ogólnego Modelu Liniowego (GLM) dla powtarzanych pomiarów, z dwoma czynnikami wewnątrzgrupowymi, tj. intensywnością bodźca (ciśnienie 100, 150, 200 mmHg) i czasem trwania bodźca (90, 120, 150 s). Analiza została przeprowadzona na wyodrębnionych średnich z krzywych zamiast AUC, aby umożliwić analizę efektu dwóch czynników (czas i intensywność bodźca) niezależnie, ze względu na zależność wartości AUC zarówno od zgłaszanych objawów, jak i czasu ekspozycji na bodziec. W przypadku istotnych statystycznie głównych efektów i/lub efektów interakcji przeprowadzono testy post-hoc Tukeya. Ponadto, rzetelność pomiaru dla jednego badacza obliczono za pomocą Współczynnika Korelacji Wewnętrzklasowej (ICC) w modelu ICC(3,1) zgodnie z sugestią Shrout i Fleiss [135]. Rzetelność była interpretowana jako doskonała (0.9-1), dobra (0.75-0.9), umiarkowana (0.5-0.75) lub słaba (<0.5) [85]. Dodatkowo obliczono standardowy błąd pomiaru (SE) [155] i najmniejsze wykrywalne różnice (SDD). Wstępną zgodność obliczono, stosując współczynnik korelacji Pearsona

i korelując średnie oceny zebrane po zakończeniu każdego bodźca, z odpowiadającymi im uśrednionymi ocenami, uzyskanymi poprzez ocenę w czasie rzeczywistym za pomocą suwaków CoVAS: bólu i parestezji. Do dalszej wizualizacji różnic między dwiema metodami pomiarowymi (w czasie rzeczywistym vs. po zakończeniu bodźca) oraz do analizy błędów w zestawach danych z dwóch sesji użyto wykresów Blanda i Altmana; obliczono 95% granice zgodności (z ang. LoA – Limits of Agreement). Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania R (wersja 4.4.1) w środowisku RStudio (wersja 2024.12+0.467, R Core Team, 2024).

Analiza mocy statystycznej

Z uwagi na eksploracyjny charakter badania liczebność próby ustalono na poziomie czterdziestu uczestników. Dobór ten miał również na celu zapewnienie minimalnych warunków do stosowania metod opartych na założeniach Centralnego Twierdzenia Granicznego [5]. Choć nie przeprowadzono formalnej analizy mocy a priori, uznano, że próba tej wielkości jest wystarczająca do wykrycia istotnych efektów średniej wielkości oraz do identyfikacji badanych wzorców. Dodatkowo, jak wykazali Walter i wsp. [154], próba licząca około trzydzieści osób może być adekwatna do oceny umiarkowanego do wysokiego poziomu rzetelności (np. $ICC > 0.6$) z akceptowalnymi przedziałami ufności, zwłaszcza w przypadku stosowania wielokrotnych pomiarów powtórzonych.

3.2. Eksperyment 2

3.2.1. Projekt badania

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowany eksperyment z układem mieszanym, obejmującym zarówno czynniki międzygrupowe (grupa: placebo, nocebo, kontrolna), jak i wewnątrzgrupowe (sesja: pretest, posttest). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup eksperymentalnych, zachowując stosunek 1:1:1. Każdy

z uczestników otrzymał identyczną serię bodźców uciskowych w dwóch sesjach, co umożliwiało porównanie zmian w intensywności objawów w czasie (w ramach uczestnika) oraz między grupami (między uczestnikami).

3.2.2. Uczestnicy

Zgoda Komisji Bioetycznej i rejestracja badania

Eksperyment został przeprowadzony w certyfikowanym Laboratorium Badania Bólu (ISO 9001:2015) wchodzącym w skład kompleksu laboratoriów Instytutu Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach. Badanie przeprowadzono zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej po uzyskaniu stosownych zgód Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych w Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach (uchwała nr 3/2023 z dn. 9.03.2023 r.). Protokół badania został zarejestrowany przed rozpoczęciem zbierania danych na platformie Open Science Framework (OSF) dnia 17.07.2023 r. i jest dostępny pod adresem <https://osf.io/42jqk>.

Rekrutacja

Grupa dziewięćdziesięciu zdrowych osób (46 kobiet, 44 mężczyzn) została zrekrutowana za pomocą informacji zamieszczonych w mediach społecznościowych, przy metody kuli śnieżnej oraz ogłoszeń umieszczonych w różnych miejscach kampusu akademickiego. Do udziału w badaniu dopuszczone zostały jedynie zdrowe osoby w wieku 18-35 lat. Osoby zainteresowane wzięciem udziału w eksperymencie były proszone o wypełnienie kwestionariusza on-line, którego celem było wstępne wykluczenie osób mających przeciwwskazania do udziału w badaniu. Kwestionariusz składał się z serii pytań, sformułowanych w sposób wymagający odpowiedzi (TAK/NIE) dotyczącej danego przeciwwskazania. Np. *Czy cierpisz na choroby przewlekłe lub dysfunkcje, które wymagają*

stałego przyjmowania leków (np. cukrzyca, z. Hashimoto). Odpowiedź pozytywna na którekolwiek pytanie skutkowałą wykluczeniem z możliwości wzięcia udziału w eksperymencie. W przypadku wątpliwości, osoba przeprowadzająca badanie kontaktowała się z potencjalnym uczestnikiem, prosząc o ewentualne szczegóły i konsultując odpowiedź z lekarzem, który był członkiem zespołu badawczego (**Załącznik nr 2**). Kwalifikującym się osobom (bez przeciwwskazań do wzięcia udziału w badaniu) wysyłano wiadomość e-mail z odnośnikiem do kalendarza, który umożliwiał wybranie dogodnego terminu do przeprowadzenia badania.

Po przybyciu do laboratorium, badani podpisywali świadomą zgodę na udział w badaniu oraz byli szczegółowo informowani o procedurze eksperymentalnej oraz że mogą zrezygnować z badania w dowolnym momencie bez ponoszenia żadnych konsekwencji z tego tytułu. Następnie badacz, zadając pytania, uzupełniał kwestionariusz (**Załącznik nr 3**) mający na celu ocenę, czy uczestnicy spełniają kryteria do wzięcia udziału w badaniu danego dnia (m.in. dotyczący odczuwania jakiegokolwiek bólu w dniu badania). Tak zaprojektowana podwójna weryfikacja była konieczna, aby mieć pewność, że w badaniu wezmą udział tylko te osoby, które spełniają kryteria włączenia i wyłączenia do wzięcia udziału w badaniu. Po pozytywnej weryfikacji kwestionariusza, przechodzono do dalszej części eksperymentu.

Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Szczegółowe kryteria wyłączenia z wzięcia udziału w badaniu zostały uzgodnione z uczelnianą Komisją Bioetyczną i zostały przedstawione poniżej:

- ból w jakiegokolwiek części ciała w dniu badania;
- złe tolerowanie rutynowego mierzenia ciśnienia krwi za pomocą ciśnieniomierza (zweryfikowane za pomocą pytania w kwestionariuszu);

- ból w obrębie górnej kończyny niedominującej utrzymujący się powyżej 24 godzin w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie;
- występowanie bólu przewlekłego (ból trwający > 3 miesięcy) w jakiegokolwiek części ciała;
- przyjmowanie leków wpływających na odczuwanie bólu (np. NLPZ, leki antydepresyjne, leki przeciwpadaczkowe);
- choroby przewlekłe lub dysfunkcje, które wymagają stałego przyjmowania leków (np. cukrzyca, ChNS, z. Hashimoto);
- choroby naczyń obwodowych (np. przewlekła niewydolność żylna, ch. Buergera, PAD, miażdżyca, zespół Takayasu);
- stany związane z zaburzeniami krzepnięcia krwi (np. skazy krwotoczne i zakrzepowo - zatorowe, przyjmowanie preparatów obniżających krzepliwość, przyjmowanie glikokortykosteroidów);
- choroby i dysfunkcje w obrębie kończyny górnej poddawanej interwencji: urazy, infekcje, przebyte operacje, zespół cieśni nadgarstka;
- stany związane z obrzękami lub zmianami zapalnymi w kończynie poddawanej interwencji, choroba Reynaud'a;
- neuropatie obwodowe;
- zmiany dermatologiczne w obrębie kończyny górnej;
- anemia sierpowatokrwinkowa;
- dziedziczna neuropatia z nadwrażliwością na ucisk (HNPP);
- wcześniejszy udział w badaniu nad bólem z wykorzystaniem elementu decepcji.

Za udział w badaniu eksperymentalnym, uczestnicy otrzymywali wynagrodzenie wynoszące 90 PLN.

3.2.3. Interwencja i procedura eksperymentalna

Urządzenia badawcze

Do wywołania oraz oceny nasilenia objawów bólu i parestezji, wykorzystano aparaturę badawczą opisaną w eksperymencie 1. Reakcje fizjologiczne (SCR) mierzono za pomocą samoprzylepnych elektrod Ag/AgCl o wymiarach 27x36x1,5 mm (EL507, BIOPAC Inc., Goleta, CA, Stany Zjednoczone), które przesyłały dane fizjologiczne do urządzenia MP36R (BIOPAC Inc., Goleta, CA, Stany Zjednoczone). Urządzenie sterowane było za pomocą oprogramowania AcqKnowledge 5. Eksperyment został zaprogramowany i przeprowadzony za pomocą aplikacji z otwartym kodem źródłowym PsychoPy (v2021.2.3) [116]. Do sterowania mankietem, odczytu danych z potencjometrów oraz kontroli urządzenia LabJack U3-LV (LabJack Corporation, Lakewood, CO, Stany Zjednoczone), które umożliwiało komunikację z urządzeniem Biopack MP36R, użyto dwóch bibliotek Pythona („serial” i „u3”).

Procedura eksperymentalna

Po przybyciu do laboratorium, uczestnicy byli proszeni o zajęcie miejsca przy stole. W pierwszej kolejności uczestnik był szczegółowo informowany o przebiegu eksperymentu oraz o jego prawie do wycofania się z badania na każdym etapie trwania eksperymentu, bez żadnych konsekwencji. Następnie, po podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu, badacz wypełniał kwestionariusz przesiewowy, a następnie uczestnicy byli proszeni o wypełnienie formularza osoby badanej, który miał na celu zebranie podstawowych danych demograficznych (ręczność, wiek, masa ciała, wzrost, płeć i wykształcenie) (**Załącznik nr 4**) oraz Kwestionariusza Lęku przed Bólem (z ang. Fear of Pain Questionnaire, FPQ-III) [99]. Kwestionariusz FPQ – III jest narzędziem służącym do pomiaru lęku związanego z odczuwaniem bólu. Uczestnicy samodzielnie uzupełniali kwestionariusz składający się z trzydziestu pytań, odnosząc się do każdego pytania na pięciopunktowej skali: *W jakim stopniu*

boi się Pan/Pani bólu związanego z... 1 – wcale; 2 – trochę; 3 – umiarkowanie; 4 – bardzo; 5 – szczególnie silnie. Kwestionariusz miał za zadanie skontrolować potencjalne różnice bazowe pomiędzy uczestnikami w poszczególnych grupach eksperymentalnych pod kątem lęku przed bólem, gdyż strach przed bólem może moderować stopień hipoalgezji placebo i hiperalgezji nocebo u osób badanych [6,96].

Po uzupełnieniu kwestionariusza, badacz umieszczał mankiet ciśnieniomierza na ramieniu niedominującej kończyny górnej, tuż nad stawem łokciowym przy kończynie górnej zgiętej do kąta 90°. Po umieszczeniu mankieta uczestnicy zostali poddani próbnemu bodźcowi o sile ucisku 200 mmHg i czasie trwania 120 sekund, w celu zapoznania z charakterem bodźców oraz zaznajomieniem z procedurą oceny objawów na suwakach znajdujących się na urządzeniu pomiarowym. Komunikat przekazywany uczestnikom był ujednolicony, czytany bezpośrednio ze skryptu i brzmiał następująco:

„Za chwilę rozpocznie się badanie. Podczas eksperymentu otrzyma Pan/i serię bodźców uciskowych. Przy pomocy suwaków znajdujących się na urządzeniu proszę postarać się ocenić, w czasie rzeczywistym dwa objawy: poziom odczuwanego bólu wywołanego uciskiem mankieta w miejscu przymocowania mankieta oraz objaw mrowienia/drętwienia. Poziom odczuwanego bólu proszę oceniać za pomocą lewego suwaka z napisem BÓL, natomiast poziom mrowienia za pomocą środkowego suwaka z napisem MROWIENIE. Oceny objawów dokonuje się poprzez przesuwanie suwaków w górę i w dół (prezentacja suwaków). Jeśli suwak znajduje się na dole oznacza to brak bólu, natomiast suwak znajdujący się na samej górze oznacza największy ból jaki jest sobie Pan/Pani w stanie wyobrazić. Podobnie w przypadku mrowienia. Suwak znajdujący się na dole oznacza brak mrowienia, suwak znajdujący się na samej górze oznacza największe mrowienie jakie jest sobie Pan/Pani w stanie wyobrazić. Czy wszystko jasne? Są jakieś pytania dotyczące oceny objawów?

Zanim rozpoczniemy właściwe badanie, otrzyma Pan/i jeden próbny bodziec, aby zaznajomić się z odczuciami oraz działaniem urządzenia oraz suwaków.”

Faza główna eksperymentu

Po zakończeniu próbnego bodźca następowała pięciominutowa przerwa, podczas której usuwano mankiet z ramienia osoby badanej i proszono ją o umycie rąk ciepłą wodą z mydłem. Następnie ponownie zakładano mankiet ciśnieniomierza i przymocowywano samoprzylepne elektrody na paliczki palca drugiego i trzeciego. Po upływie 5 minut rozpoczynała się właściwa część eksperymentu.

Pretest

Pierwsza część eksperymentu (pretest) składała się z trzech bodźców mechanicznych o sile ucisku 250 mmHg oraz czasie trwania 120 sekund. Parametry ucisku zostały dobrane w oparciu o analizę wyników pierwszego eksperymentu. Biorąc pod uwagę, że średnie wartości bólu przy ucisku 200 mmHg i czasie trwania 120 sekund w pierwszym eksperymencie wynosiły ok 23/100 w skali CoVAS oraz mając na uwadze wzrost raportowanego bólu wraz ze wzrostem parametrów ciśnienia w mankiecie ciśnieniomierza, zdecydowano o zwiększeniu parametru siły ucisku do 250 mmHg, w celu osiągnięcia większych wartości odczuwania bólu przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa uczestnikom badania. Po zakończeniu każdego bodźca następowała przerwa trwająca minimum pięć minut lub do ustąpienia objawów w kończynie górnej. Uczestnicy w trakcie trwania ucisku mieli za zadanie skupić się na objawach (bólu i parestezji) oraz manewrować suwakami znajdującymi się na urządzeniu w taki sposób, aby odzwierciedlały aktualne odczucia w kończynie górnej. W celu uniknięcia zdradzenia dokładnego celu eksperymentu, który uniemożliwiłby zastosowanie sugestii, wykorzystano historię fasadową, która miała za zadanie przedstawić wiarygodny, aczkolwiek mylny cel badania. Tego typu procedura jest typowym aspektem badań nad efektami placebo

i nocebo stosowanym powszechnie, w celu dokładniejszego wyizolowania i zmierzenia efektu placebo/nocebo [37,140]. Dokładny komunikat przed rozpoczęciem tej fazy badania brzmiał następująco: *Celem eksperymentu jest stworzenie laboratoryjnego modelu tzw. „Zespołu nerwu łokciowego”. Czy słyszał/a Pan/i o takim schorzeniu? Staramy się dobrać najlepsze parametry ucisku, dlatego zależy nam, aby oceniał/a Pan/i objawy tak dokładnie jak to tylko możliwe. Proszę skupić się na odczuciach i w czasie rzeczywistym monitorować wszelkie zmiany w objawach: bólu i mrowieniu. Czy wszystko jasne? Proszę wykonywać polecenia pojawiające się na monitorze.*

Następnie następowało krótkie wyjaśnienie przebiegu badania: *Badanie będzie się składało z dwóch części: pretest i posttest. W pierwszej części badania otrzyma Pan/Pani trzy bodźce o określonej sile i czasie trwania 2 minut. Pomiędzy bodźcami będą występowały 5 – minutowe przerwy. Pomiędzy seriami, nastąpi 15 minutowa przerwa, podczas której zostanie Pan/Pani przydzielona do jednej z trzech grup: z takim samym uciskiem, ze zwiększonym uciskiem lub ze zmniejszonym uciskiem. Następnie odbędzie się druga faza eksperymentu, z siłą ucisku zależną od przydziału do grupy.*

Po zakończeniu trzeciego bodźca następowała piętnastominutowa przerwa, podczas której zdejmowany był mankiet ciśnieniomierza. Uczestnicy byli zachęceni do swobodnego poruszania kończyną w celu pobudzenia cyrkulacji krwi (podobnie jak opisano to w pierwszym badaniu).

Randomizacja

Po zakończeniu pierwszej sesji eksperymentalnej (pretest) uczestnicy byli losowo przydzielani do jednej z trzech grup: placebo, nocebo lub kontrolnej, w stosunku 1:1:1. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą funkcji *RANDBETWEEN* (pol. *LOS.ZAKR*) w programie Microsoft Excel. Procedura ta została wykonana indywidualnie dla każdego uczestnika przez eksperymentatora, który nie miał wcześniej dostępu do kolejności przydziału.

W momencie losowania żadna z osób prowadzących eksperyment nie знаła zawartości kolejnych przydziałów, co zapewniało podstawowy poziom ukrycia alokacji. Przydział do grupy był ustalany bezpośrednio po zakończeniu pierwszej sesji, podczas piętnastominutowej przerwy między sesjami. Uczestnicy natychmiast otrzymywali odpowiednią sugestię słowną zgodną z przypisaną grupą.

Komunikat sugestii

W zależności od przydziału do grupy, uczestnik otrzymywał następujący komunikat:

Grupa eksperymentalna nocebo

„Został/a pan/i przydzielona do grupy ze zwiększonym uciskiem. Oznacza to, że w drugiej fazie eksperymentu zwiększymy siłę ucisku poprzez podwyższenie ciśnienia w mankiecie ciśnieniomierza co spowoduje zwiększenie odczuć bólowych. Nasze obserwacje z dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że nasilenie objawów bólowych jest kwestią indywidualną. Oznacza to, że każdy badany w drugiej części eksperymentu raportuje większe odczuwanie bólu, jednak jedni odczuwają ucisk jako znacznie bardziej bolesny, inni z kolei jako trochę bardziej bolesny. Dlatego ważne jest, aby w tej części badania skupić się na nawet najdrobniejszych zmianach w odczuwaniu bólu względem pierwszej fazy eksperymentu.”

Grupa eksperymentalna placebo

„Został/a pan/i przydzielona do grupy ze zmniejszonym uciskiem. Oznacza to, że w drugiej fazie eksperymentu zmniejszymy siłę ucisku poprzez obniżenie ciśnienia w mankiecie ciśnieniomierza co spowoduje zmniejszenie odczuć bólowych. Nasze obserwacje z dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że zmniejszenie objawów bólowych jest kwestią indywidualną. Oznacza to, że każdy badany w drugiej części eksperymentu raportuje

mniejsze odczuwanie bólu, jednak jedni odczuwają ucisk jako znacznie mniej bolesny, inni z kolei jako trochę mniej bolesny. Dlatego ważne jest, aby w tej części badania skupić się na nawet najdrobniejszych zmianach w odczuwaniu bólu względem pierwszej fazy eksperymentu.”

Grupa kontrolna

„Został/a pan/i przydzielona do grupy z takim samym uciskiem. Oznacza to, że w drugiej fazie eksperymentu wartość ciśnienia w mankiecie ciśnieniomierza nie ulegnie zmianie. Proszę skupić się na objawach i zaznaczać odczucia najdokładniej jak to możliwe.”

Posttest

Po upływie przerwy, rozpoczynała się druga część badania, która wbrew sugestii i oczekiwaniom uczestników, była dokładną kopią pierwszej części. Po zakończeniu trzeciego bodźca drugiej serii, uczestnikom zdejmowano mankiety z ramienia oraz odpinano elektrody od palców. Odkłamanie uczestników nastąpiło po zakończeniu całego procesu zbierania danych, poprzez wysłanie wiadomości e-mail do wszystkich osób biorących udział w badaniu. Ze względu na zastosowanie historii fasadowej zawierającej element decepcji – kluczowy dla skuteczności manipulacji eksperymentalnej – zdecydowano się na opóźnione ujawnienie prawdziwego celu badania, aby zminimalizować ryzyko przekazywania informacji między uczestnikami, którzy zakończyli już udział w eksperymencie, a tymi, którzy dopiero do niego przystępowali.

Zaślepienie

Ze względu na charakter zastosowanej manipulacji eksperymentalnej (werbalna sugestia wywołująca efekt placebo lub nocebo), pełne zaślepienie uczestników nie było możliwe. Uczestnicy byli świadomi przypisanego im komunikatu (np. zapowiedź zwiększenia

lub zmniejszenia intensywności ucisku), jednak nie byli informowani o rzeczywistym celu badania ani o istnieniu grup porównawczych. Aby zmniejszyć ryzyko wpływu oczekiwań uczestników na wyniki pierwszej sesji (pretest), losowy przydział do grup został przeprowadzony dopiero w trakcie przerwy między sesjami. Dzięki temu wszyscy uczestnicy przeszli pierwszą część eksperymentu w identycznych warunkach, a sugestia mogła być podana w sposób wiarygodny, bez wcześniejszych uprzedzeń. Co istotne, osoba prowadząca badanie również pozostawała zaślepiona do momentu przerwy i dowiadywała się o przydziale grupowym tuż przed przekazaniem uczestnikowi odpowiedniego komunikatu. W celu zapewnienia maksymalnej standaryzacji, komunikaty były odczytywane z wcześniej przygotowanego skryptu, w sposób jednolity dla wszystkich uczestników. Minimalizowało to możliwość nieświadomego wpływania na uczestnika w pierwszej części badania.

W celu oceny skuteczności zaślepienia dotyczącego rzeczywistego celu badania, po zakończeniu części eksperymentalnej uczestnicy wypełniali krótki kwestionariusz, w którym byli proszeni o odpowiedź na pytanie otwarte: „Proszę krótko opisać, jaki był cel przeprowadzonego badania”. Pytanie było sformułowane w możliwie najbardziej neutralny sposób, aby nie wzbudzać u uczestników wątpliwości, co do faktycznego celu badania. Analiza skuteczności zaślepienia przeprowadzona była przez dwóch niezależnych badaczy, którzy oceniali odpowiedzi w sposób dychotomiczny, przypisując odpowiedziom wartości 0/1, gdzie 0 oznaczało, że uczestnik nie zorientował się, jaki był prawdziwy cel badania (np. podawał odpowiedź zgodną z historią fasadową lub przyznawał, że nie wie jaki był cel eksperymentu), natomiast 1 oznaczało, że uczestnik podejrzewał, jaki był prawdziwy cel badania.

3.2.4. Zmienne wynikowe

W badaniu analizowano trzy zmienne wynikowe: (1) intensywność bólu, (2) intensywność parestezji oraz (3) SCR. Oceny bólu i parestezji dokonywane były przez

uczestników w czasie rzeczywistym za pomocą suwaków na urządzeniu CoVAS, przy częstotliwości rejestracji 10 Hz. Dla każdego bodźca wyodrębniano fazę plateau ciśnienia, z której obliczano AUC. Następnie wartości AUC uśredniano w obrębie każdej sesji (pretest, posttest) i wykorzystywano jako wskaźniki nasilenia objawów. SCR rejestrowano w sposób ciągły podczas trwania całego eksperymentu. W celu określenia reaktywności elektrodermalnej w odpowiedzi na bodziec uciskowy, wyznaczono różnicowy wskaźnik aktywacji. W tym celu obliczono średnią wartość sygnału przewodnictwa skórniego z pierwszych dziesięciu sekund trwania bodźca (wartość bazowa sygnału), a następnie odjęto od niej średnią wartość sygnału z kolejnych stu dziesięciu sekund (od jedenastej do sto dwudziestej sekundy trwania bodźca), odpowiadającą fazie ustabilizowanej odpowiedzi. Wartość końcowa stanowiła różnicę między fazą wczesną a późniejszą i była interpretowana jako miara siły reakcji elektrodermalnej na bodziec.

3.2.5. Przetwarzanie i analiza danych

Liczebność badanych w grupach

Analiza mocy statystycznej została przeprowadzona przy użyciu programu G*Power (v. 3.1), w celu określenia minimalnej liczebności próby wymaganej do wykrycia efektu przy założonym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0.05$ (test dwustronny), mocy testu $1 - \beta = 0.80$ oraz zastosowaniu testu t dla prób zależnych. Na podstawie danych z wcześniejszych badań eksperymentalnych dotyczących efektów placebo [24] i nocebo [117], przyjęto średnią wielkość efektu równą d Cohena = 0.58, stanowiącą uśrednienie między wartością $d = 0.78$ (dla efektu nocebo) a g Hedgesa = 0.38 (dla efektu placebo). Dla takiej wielkości efektu, analiza wykazała, że minimalna liczba uczestników potrzebna do uzyskania pożądanej mocy wynosi 23 osoby. W celu zabezpieczenia się przed potencjalną utratą mocy analitycznej, wynikającą z możliwej utraty danych lub niedoszacowania efektu, liczebność

próby została zwiększona do 30 osób na grupę, co łącznie daje 90 uczestników w trzech grupach eksperymentalnych.

Analiza statystyczna

Zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej, zapisanym w protokole rejestracyjnym, wykorzystano Ogólny Model Liniowy (3×2 GLM) w celu zbadania głównych efektów „grupy” (placebo, nocebo, kontrolna) oraz „sesji” (pretest, posttest) na zmienne zależne, tj. (i) intensywność bólu (ii) intensywność parestezji oraz (iii) SCR. Dodatkowo, przeprowadzono porównania między grupami przy użyciu testu t Studenta dla wyliczonych różnic między pretestem a posttestem w każdej domenie (ból, parestezje, SCR) obejmujące trzy kontrasty: i) grupa kontrolna vs. grupa nocebo, ii) grupa kontrolna vs. grupa placebo, iii) grupa nocebo vs. grupa placebo. Aby ograniczyć ryzyko popełnienia błędu pierwszego rodzaju (α), zastosowano korektę wartości p za pomocą procedury FDR (False Discovery Rate) według metody Benjamini-Hochberga. Poziom istotności statystycznej ustalono na 0.05.

Dodatkowo, w celu oceny różnic bazowych pomiędzy grupami, przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) dla zmiennej FPQ-III. Analiza ta miała na celu sprawdzenie czy grupy (placebo, nocebo, kontrolna) nie różniły się istotnie pod względem lęku przed bólem przed rozpoczęciem właściwego eksperymentu. Skuteczność zaślepienia oceniana była przez dwóch niezależnych badaczy w sposób opisany powyżej, a do oceny zgodności między dwoma niezależnymi oceniającymi, obliczono współczynnik Kappy Cohena.

Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania R (wersja 4.4.1) w środowisku RStudio (wersja 2024.12+0.467, R Core Team, 2024), a wyniki podsumowano w postaci statystyk opisowych, testów różnic oraz wykresów wizualizujących dane.

4. WYNIKI

4.1. Eksperyment 1

Rekrutacja uczestników (n=40) do badania odbywała się w okresie od 25.03.2021 r. do 17.06.2021 roku. Każda osoba, która zgłosiła się do Laboratorium deklarowała brak przeciwwskazań do wzięcia udziału w eksperymencie na podstawie kwestionariusza przesiewowego, w związku z czym została zakwalifikowana do badania.

4.1.1. Statystyki opisowe

Charakterystykę badanej próby przedstawiono w **Tabeli 1**, natomiast średnie i odchylenia standardowe dla wszystkich warunków eksperymentalnych i wyników przedstawiono w **Tabeli 2**. Uśrednione wyniki mierzone w czasie i dane dotyczące bodźców przedstawiono na **Rycinie 3**. Główne analizy przedstawione poniżej zostały przeprowadzone na podstawie średnich dla odczuwanego bólu, średnich dla intensywności parestezji oraz uśrednionych wartości dla SCR.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i psychologiczna uczestników eksperymentu I

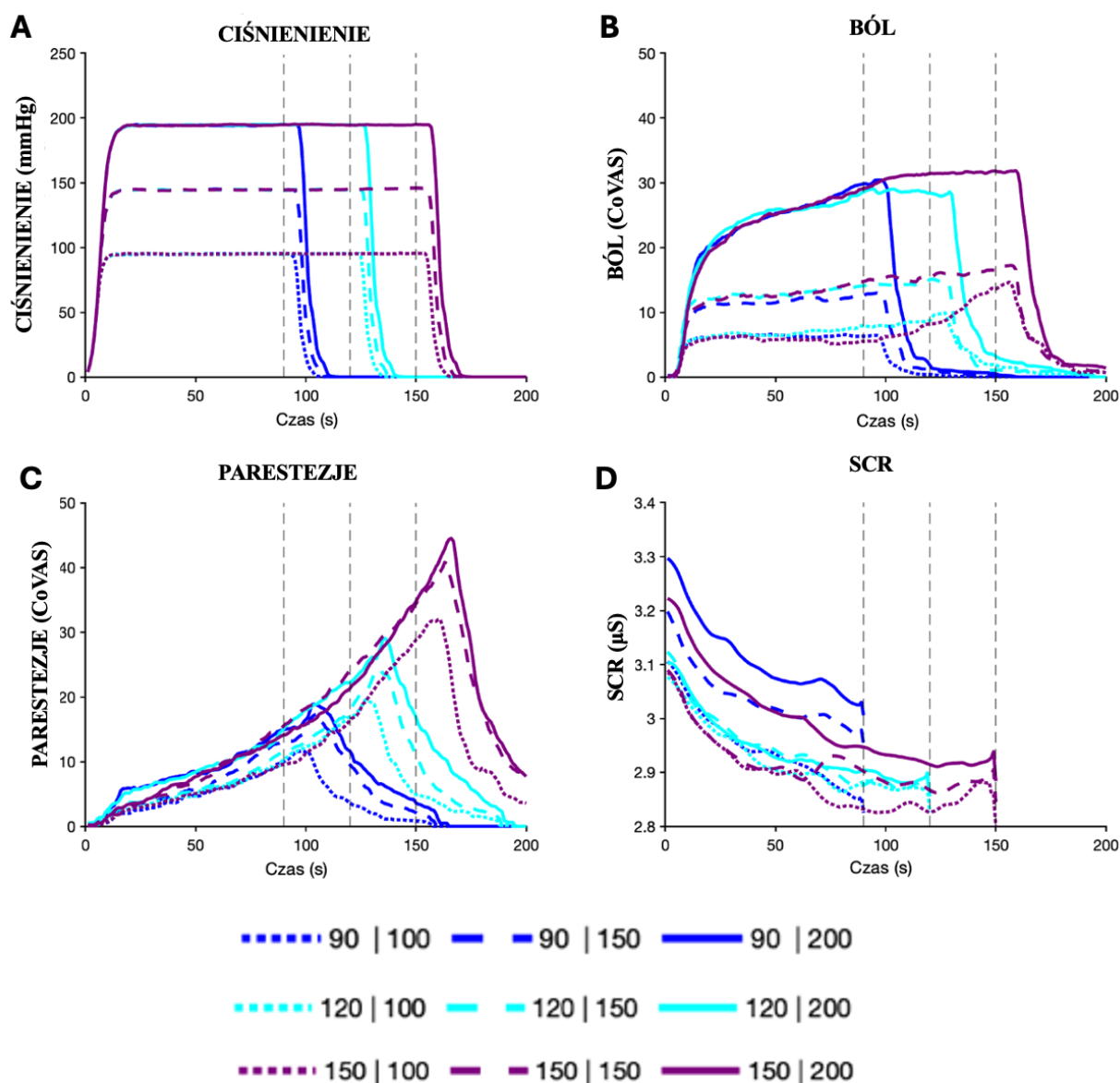
Zmienna	Średnia	SD
<i>Charakterystyka badanych</i>		
Wiek [lata]	21.10	1.72
Masa ciała [kg]	72.06	14.36
Wzrost [cm]	174.15	8.69
Obwód ramienia [cm]	28.85	4.06
Płeć [% kobiet]	50%	
<i>Pomiary psychologiczne</i>		
Lęk przed bólem [VRS]	3.27	1.69

Legenda: Lęk przed bólem mierzony za pomocą Słownej Skali Oceny (z ang. Verbal Rating Scale – VRS) (0 – brak lęku przed bólem; 10 – największy możliwy do wyobrażenia lęk); SD – odchylenie standardowe.

Tabela 2. Średnie i odchylenia standardowe dla parestezji, bólu i przewodnictwa skórno go ze wszystkich warunków (eksperyment I)

Czas trwania [s]	Intensywność [mmHg]	Parestezje $\bar{x}$ (SD)	Ból $\bar{x}$ (SD)	SCR* $\bar{x}$ (SD)
90	100	4.40 (6.11)	6.66 (9.30)	2.97 (1.57)
	150	5.60 (7.62)	11.11 (13.56)	3.06 (1.77)
	200	7.29 (9.76)	22.54 (19.62)	3.13 (2.07)
120	100	6.75 (8.84)	7.31 (9.08)	2.94 (1.55)
	150	7.80 (8.61)	12.42 (13.53)	2.95 (1.59)
	200	9.72 (9.26)	22.87 (18.05)	2.97 (1.62)
150	100	9.60 (9.21)	8.06 (10.70)	2.91 (1.64)
	150	14.11 (12.01)	13.57 (13.65)	2.91 (1.65)
	200	12.58 (10.43)	24.73 (17.62)	3.01 (1.77)

Legenda: $\bar{x}$ - średnia; SD – Odchylenie Standardowe; SCR- reakcja przewodnictwa skórno go; * wartości uzyskane na podstawie analizy danych n=30 uczestników.



Ryc. 3 Wizualizacja trajektorii uśrednionych wyników pomiarów głównych zmiennych, mierzonych w czasie rzeczywistym dla: ciśnienia (A); bólu (B); parestezji (C); SCR (D). Każda linia reprezentuje inny bodziec: kolor (granatowy, niebieski, fioletowy) reprezentują czas trwania bodźca (90, 120, 150 s.); typ linii (przerywana, kreskowana, ciągła) reprezentują intensywność bodźca (100, 150, 200 mmHg). Pionowe linie wskazują znacznik czasowy zakończenia poszczególnych bodźców; SCR – reakcja przewodnictwa skórniego; mmHg – milimetry słupa rtęci; CoVAS – skomputeryzowana skala wizualno – analogowa; μS – mikrosimens.

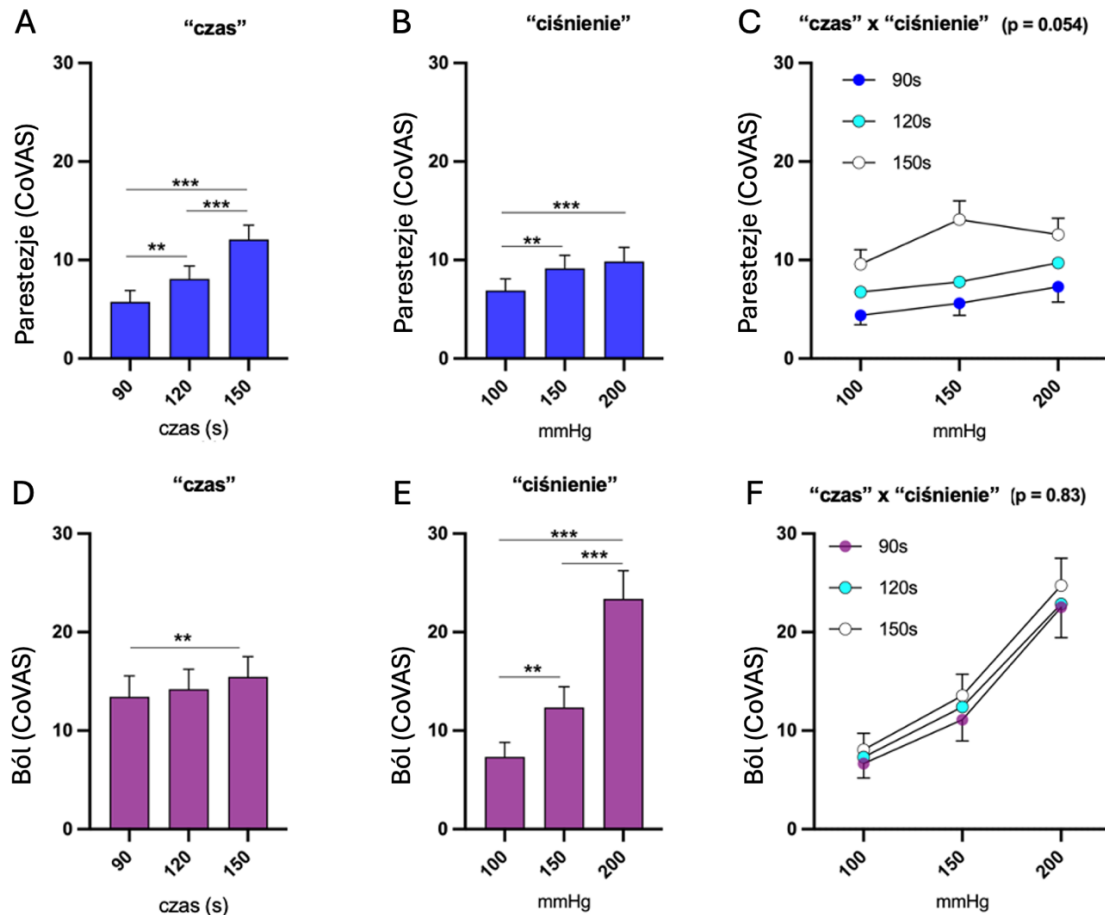
4.1.2. Parestezje

Analiza GLM z powtarzanym pomiarem dla zmiennej *Parestezje* ujawniła statystycznie istotne efekty główne dla czasu ($F(2, 78) = 37.34, p < 0.001, \eta^2p = 0.489$) i ciśnienia ($F(2, 78) = 8.45, p < 0.001, \eta^2p = 0.178$), wskazując, że odczucia parestezji zależały zarówno od czasu trwania, jak i od intensywności bodźca (ale w mniejszym stopniu:

$\eta^2p = 0.489$ vs. $\eta^2p = 0.178$). Porównania post-hoc wykazały statystycznie istotne różnice między wszystkimi trzema czasami trwania bodźca (90s vs 120s, 90s vs 150s, 120s vs 150s), jednak, co ciekawe, w przypadku intensywności bodźca (ciśnienia) różnice były istotne tylko między 100 vs 150 mmHg i 100 vs 200 mmHg, ale nie między 150 mmHg vs 200 mmHg. Nie zaobserwowano interakcji czynników ciśnienia i czasu ($F(4, 156) = 2.37, p = 0.054, \eta^2p = 0.057$) ([Rycina 4](#)).

4.1.3. Ból

Analiza GLM dla bólu również wykazała istotne efekty główne dla czasu ($F(2, 78) = 7.28, p = 0.001, \eta^2p = 0.16$) i ciśnienia ($F(2, 78) = 63.02, p < 0.001, \eta^2p = 0.62$). Jednak w przeciwieństwie do parestezji, porównania post-hoc wykazały statystycznie istotne różnice między wszystkimi intensywnościami ciśnienia, jednak w domenie czasowej istotne różnice stwierdzono tylko między najkrótszym i najdłuższym czasem trwania bodźca (90 vs. 150s). Nie zaobserwowano interakcji ciśnienia i czasu ($F(4, 156) = 0.37, p = 0.83, \eta^2p = 0.009$) ([Rycina 4](#)).



Ryc. 4 Efekty główne i interakcji. Górny panel ilustruje średnie wartości odczuwanej parestezji w zależności od czasu trwania bodźca (A), intensywności ucisku (B) oraz ich interakcji (C). Dolny panel ilustruje średnie natężenie bólu w odniesieniu do czasu trwania bodźca (D), intensywności (E) oraz efektów interakcji (F); mmHg - milimetry słupa rtęci; CoVAS – skomputeryzowana skala wizualno-analogowa; oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; słupki błędów przedstawiają standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM).

4.1.4. Przewodnictwo skórne

Analiza GLM zastosowana do zachowanych danych SCR nie wykazała statystycznie istotnych efektów dla czasu ($F(2, 58) = 0.86$, $p = 0.43$, $\eta^2p = 0.03$), ciśnienia ($F(2, 58) = 0.99$, $p = 0.38$, $\eta^2p = 0.03$) oraz interakcji czasu i ciśnienia ($F(4, 116) = 0.31$, $p = 0.87$, $\eta^2p = 0.01$).

4.1.5. Rzetelność pomiaru między sesjami

Współczynniki korelacji wewnątrzklasowej (ICC) z 95% przedziałami ufności (CI), błąd standardowy pomiarów (SE), a także najmniejsze wykrywalne różnice (SDD) dla ocen nasilenia objawów (ból, parestezje) i SCR przedstawiono w **Tabeli 3**. Ogólną zgodność między pierwszą a drugą sesją zilustrowano również na wykresach Blanda-Altmana (**Rycina 5**). Dla bólu i parestezji 95% obserwacji mieściło się w granicach zgodności wyznaczonych jako ± 1.96 SD różnicy bezwzględnej [22], a odchylenia systematyczne były stosunkowo niewielkie: 2.54 ± 5.74 dla bólu oraz -0.51 ± 3.93 dla parestezji.

Wyniki analizy rzetelności wykazały, że wartości ICC dla parestezji wskazywały na ogólnie wyższą rzetelność przy najkrótszym czasie trwania bodźców, niezależnie od poziomu nacisku. Rzetelność ocen dla czasu trwania 90 sekund mieściła się na poziomie dobrym ($ICC(3,1) = 0.79-0.83$), a dla dłuższych czasów obniżała się do poziomu umiarkowanego ($ICC(3,1) = 0.51-0.69$). W przypadku bólu, dobra rzetelność ($ICC(3,1) = 0.77-0.81$) została odnotowana w 6 z 9 warunków. W dwóch warunkach uzyskano umiarkowaną rzetelność ($ICC(3,1) = 0.70-0.72$), natomiast najwyższy poziom ($ICC(3,1) = 0.91$) odnotowano dla bodźca trwającego 90 sekund z ciśnieniem 150 mmHg. Rzetelność ocen SCR wahała się od słabej ($ICC(3,1) = 0.17-0.41$), przez umiarkowaną ($ICC(3,1) = 0.53-0.75$), aż po dobrą ($ICC(3,1) = 0.79$) dla warunku 90 sekund / 200 mmHg. Szczegółowe wartości ICC, SE i SDD przedstawiono w **Tabeli 3**.

Tabela 3. Wskaźniki rzetelności pomiarów dla bólu, parestezji i przewodnictwa skórniego

Czas [s]	Intensywność [mmHg]	Parestezja				Ból				SCR*			
		ICC _(3,1)	95% CI	SE	SDD	ICC _(3,1)	95% CI	SE	SDD	ICC _(3,1)	95% CI	SE	SDD
90	100	0.79	0.67 - 0.87	2.94	8.15	0.77	0.64 - 0.86	4.72	13.08	0.75	0.57 - 0.86	0.89	2.47
	150	0.80	0.67 - 0.87	3.62	10.03	0.91	0.84 - 0.94	4.26	11.81	0.53	0.27 - 0.72	1.43	3.96
	200	0.83	0.72 - 0.90	4.22	11.7	0.79	0.67 - 0.87	9.4	26.06	0.79	0.64 - 0.88	1.02	2.83
120	100	0.68	0.51 - 0.80	5.48	15.19	0.72	0.56 - 0.82	5.24	14.52	0.66	0.45 - 0.80	1.03	2.86
	150	0.69	0.52 - 0.80	5.23	14.5	0.81	0.69 - 0.88	6.24	17.3	0.61	0.38 - 0.77	1.14	3.16
	200	0.56	0.35 - 0.71	6.94	19.24	0.79	0.66 - 0.87	8.8	24.39	0.21	-0.09 - 0.48	1.92	5.32
150	100	0.58	0.37 - 0.73	6.74	18.68	0.7	0.54 - 0.81	6.27	17.38	0.41	0.13 - 0.64	1.56	4.32
	150	0.51	0.29 - 0.68	9.63	26.69	0.78	0.66 - 0.87	6.78	18.79	0.17	-0.14 - 0.45	2.04	5.65
	200	0.67	0.50 - 0.79	6.49	17.99	0.81	0.69 - 0.88	8.15	22.59	0.29	-0.01 - 0.55	1.93	5.35

Legenda: ICC (3,1) – współczynnik korelacji wewnątrzklasowej; SE – błąd standardowy pomiaru; SDD – najmniejsza wykrywalna różnica. Rzetelność oszacowano dla: bólu (CoVAS – skomputeryzowana wizualno-analogowa skala oceny), parestezji (CoVAS) oraz przewodnictwa skórniego (SCR, sygnał elektrodermalny wyrażony w milisiemensach, mS); * wartości uzyskane na podstawie analizy danych od n=30 uczestników.

Tabela 4. Wyniki korelacji pomiędzy CoVAS (pomiar w czasie rzeczywistym) a ogólnymi ocenami parestezji i bólu

Czas [s]	Intensywność [mmHg]	Parestezja				Ból			
		Pierwsza sesja		Druga sesja		Pierwsza sesja		Druga sesja	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
90	100	0.68	***	0.76	***	0.80	***	0.81	***
	150	0.76	***	0.71	***	0.80	***	0.75	***
	200	0.47	**	0.65	***	0.82	***	0.86	***
120	100	0.77	***	0.84	***	0.82	***	0.75	***
	150	0.56	***	0.75	***	0.81	***	0.89	***
	200	0.45	**	0.68	***	0.79	***	0.88	***
150	100	0.68	***	0.85	***	0.65	***	0.79	***
	150	0.66	***	0.73	***	0.78	***	0.76	***
	200	0.63	***	0.72	***	0.83	***	0.88	***

Legenda: *r* – Współczynnik korelacji Pearsona; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$.

4.1.6. Trafność ocen: CoVAS vs VAS

Analizy trafności wykazały istotne korelacje pomiędzy ocenami objawów rejestrowanymi w czasie rzeczywistym (CoVAS) a ocenami retrospektywnymi (VAS), co przedstawiono w **Tabeli 4**. Zgodność metod ocen była ogólnie akceptowalna, szczególnie w przypadku parestezji — wszystkie obserwacje mieściły się w granicach zgodności (LoA) zgodnie z analizą Blanda-Altmana (**Rycina 5**). Jednak dla obu objawów zaobserwowano systematyczne przesunięcie wartości: oceny (ogólne) retrospektywne były wyższe niż rejestrowane w czasie rzeczywistym – dla bólu różnica wynosiła 6.03 ± 6.19 , a dla parestezji 16.70 ± 9.68 .

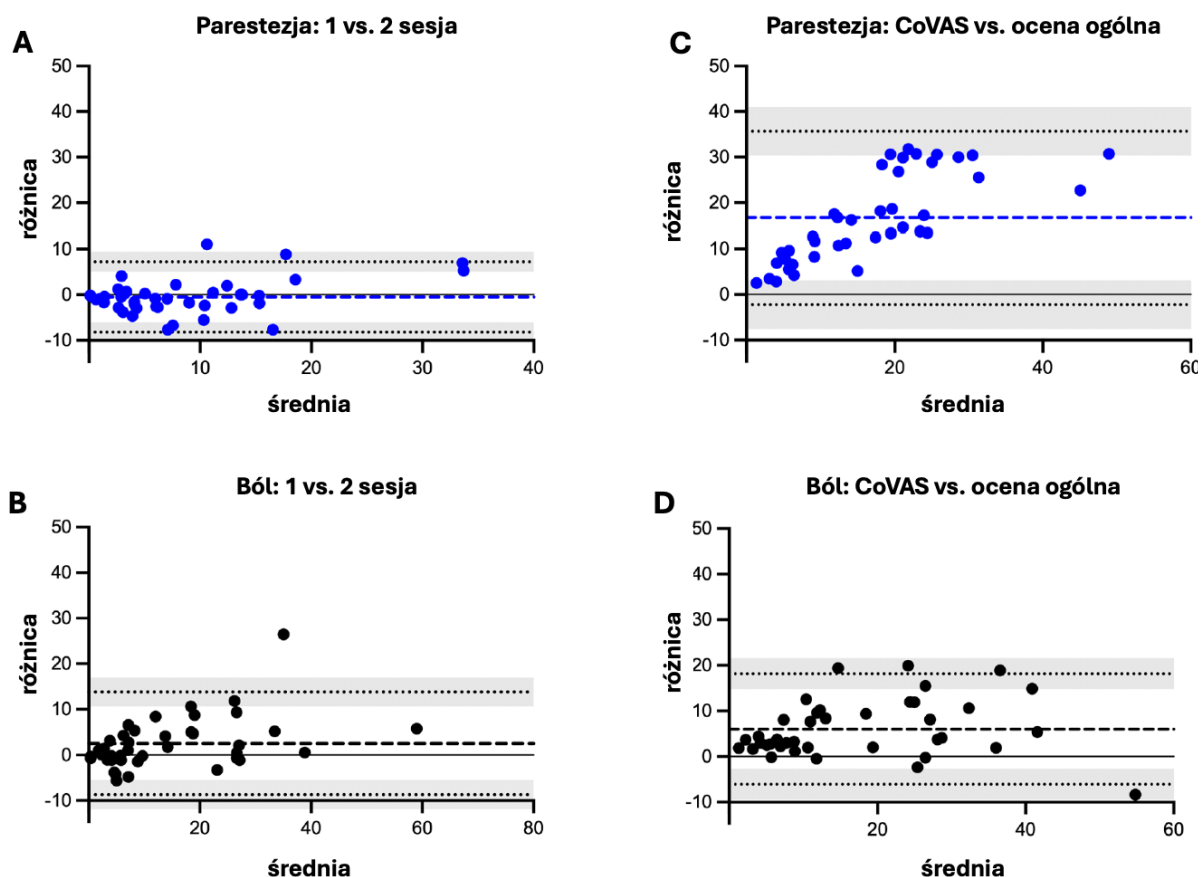
4.1.7. Związek między obwodem ramienia a intensywnością objawów

Dodatkowo przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy obwodem ramienia, a uśrednionymi ocenami intensywności bólu i parestezji, zakładając, że różnice antropometryczne mogą wpływać na percepcję bodźca. Jednakże dla żadnej z badanych zmiennych nie uzyskano istotnych korelacji (**Tabela 5**).

Tabela 5. Zależność między obwodem ramienia a ogólną średnią objawów – analiza korelacyjna

Zmienna	Średni wynik	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Parestezja	-0.09	0.56
Ból	-0.04	0.82
SCR	-0.20	0.21

Legenda: SCR – reakcja przewodnictwa skórniego; *r* – współczynnik korelacji Pearsona; *p* – wartość istotności statystycznej.



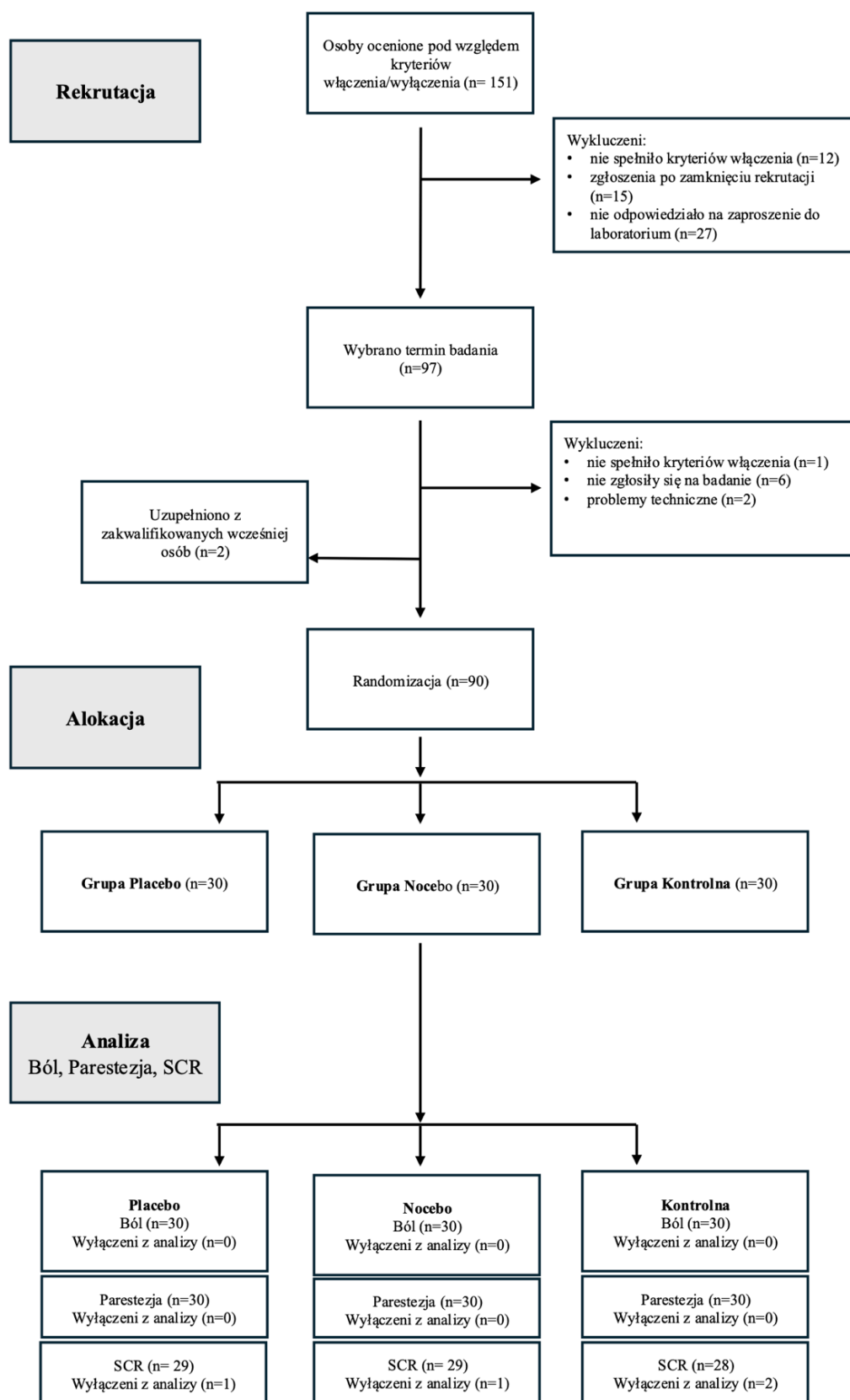
Ryc. 5 Wykresy Blanda-Altmana. Zgodność pomiędzy pierwszą a drugą sesją dla parestezji (A) i bólu (B); zgodność między ocenami w czasie rzeczywistym a ogólnymi ocenami dla parestezji (C) i bólu (D); Wykresy Blanda-Altmana przedstawiają indywidualne różnice (kropki) między dwiema ocenami (pierwsza vs. druga sesja po lewej stronie lub CoVAS vs. ocena ogólna po prawej stronie) wykreślone względem średniej ocen z dwóch pomiarów / metody pomiarowej. Pogrubiona pozioma linia (parestezja - kolor niebieski, ból – kolor czarny) ilustruje średnią różnicę między pomiarami z 95 - procentowymi granicami zgodności (LoA) (linia kropkowana). Zaciemniony obszar przedstawia 95-procentowy przedział ufności wokół górnej i dolnej granicy zgodności. Czarna pozioma linia (zero) wskazuje absolutną zgodność.

4.2. Eksperyment 2

Rekrutacja do badania prowadzona była w okresie od 20 lipca 2023 roku do 17 października 2023 roku. Proces rozpoczął się od wypełnienia internetowego kwestionariusza przesiewowego, który został ukończony przez łącznie sto pięćdziesiąt jeden osób. Spośród nich piętnaście osób przesłało swoje zgłoszenia po zamknięciu rekrutacji (tj. po osiągnięciu docelowej liczby uczestników) i nie zostało uwzględnionych w dalszym etapie. Dwanaście osób zostało wykluczonych na podstawie odpowiedzi w formularzu wskazujących na przeciwwskazania zdrowotne do udziału w badaniu. Dodatkowo, dwadzieścia

siedem zakwalifikowanych wcześniej uczestników nie odpowiedziało na zaproszenie z konkretnymi terminami sesji badawczej.

Termin badania ustaliło łącznie dziewięćdziesiąt siedem osób. Spośród nich sześć osób nie stawiało się w laboratorium w wyznaczonym dniu, jedna osoba została wykluczona podczas ponownej weryfikacji przeciwwskazań, a u dwóch innych wystąpiły problemy techniczne w pierwszej części badania, uniemożliwiające dokończenie eksperymentu. W celu zachowania docelowej liczebności próby, zaproszono dodatkowo dwie osoby spośród wcześniej zakwalifikowanych ochotników, którzy spełniali kryteria włączenia i wyrazili chęć udziału. Uczestnicy ci zostali dobrani tak, aby zachować równowagę płciową, a następnie zostali losowo przypisani do jednej z trzech grup eksperymentalnych. Schemat badania został przedstawiony na **Rycinie 6**.



Ryc. 6 Schemat przebiegu badania zgodnie z wytycznymi CONSORT; SCR – odpowiedź przewodnictwa skórnego.

4.2.1. Statystyki opisowe

Przedstawione poniżej analizy zostały przeprowadzone w oparciu o wartości AUC dla bólu i parestezji oraz wskaźnik reaktywności elektrodermalnej wyrażony w μS . Średnie i odchylenia standardowe dla AUC oraz dla wartości SCR zaprezentowano w **Tabeli 6**.

Tabela 6. Średnie i odchylenia standardowe wartości bólu, parestezji i przewodnictwa skórno-
go dla wszystkich grup (eksperyment II)

Grupa	Faza	Ból	Parestezja	SCR*
		$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)	$\bar{x}$ (SD)
Kontrolna	pretest	2.43 (2.20)	1.69 (1.75)	1.89 (1.59)
	posttest	2.78 (2.45)	1.64 (1.82)	1.52 (1.01)
Placebo	pretest	2.26 (1.92)	1.80 (1.50)	1.77 (1.60)
	posttest	2.41 (2.32)	1.67 (1.51)	1.60 (1.50)
Nocebo	pretest	2.37 (2.60)	1.46 (1.48)	2.16 (2.47)
	posttest	3.27 (2.98)	1.90 (1.93)	1.70 (2.39)

Legenda: Wyniki dla bólu i parestezji zostały przedstawione w formie zredukowanej jako wartość AUC $\cdot 10^{-3}$; wyniki dla SCR przedstawione są w μS ; SD – odchylenie standardowe. SCR – odpowiedź przewodnictwa skórno-
go; * wartości uzyskane na podstawie analizy danych od n=87 uczestników.

Statystyki opisowe dla zmiennych demograficznych oraz dla zmiennych o charakterze psychologicznym zaprezentowano w **Tabeli 7**.

Tabela 7. Charakterystyka demograficzna oraz psychologiczna uczestników z podziałem na grupy (eksperyment II)

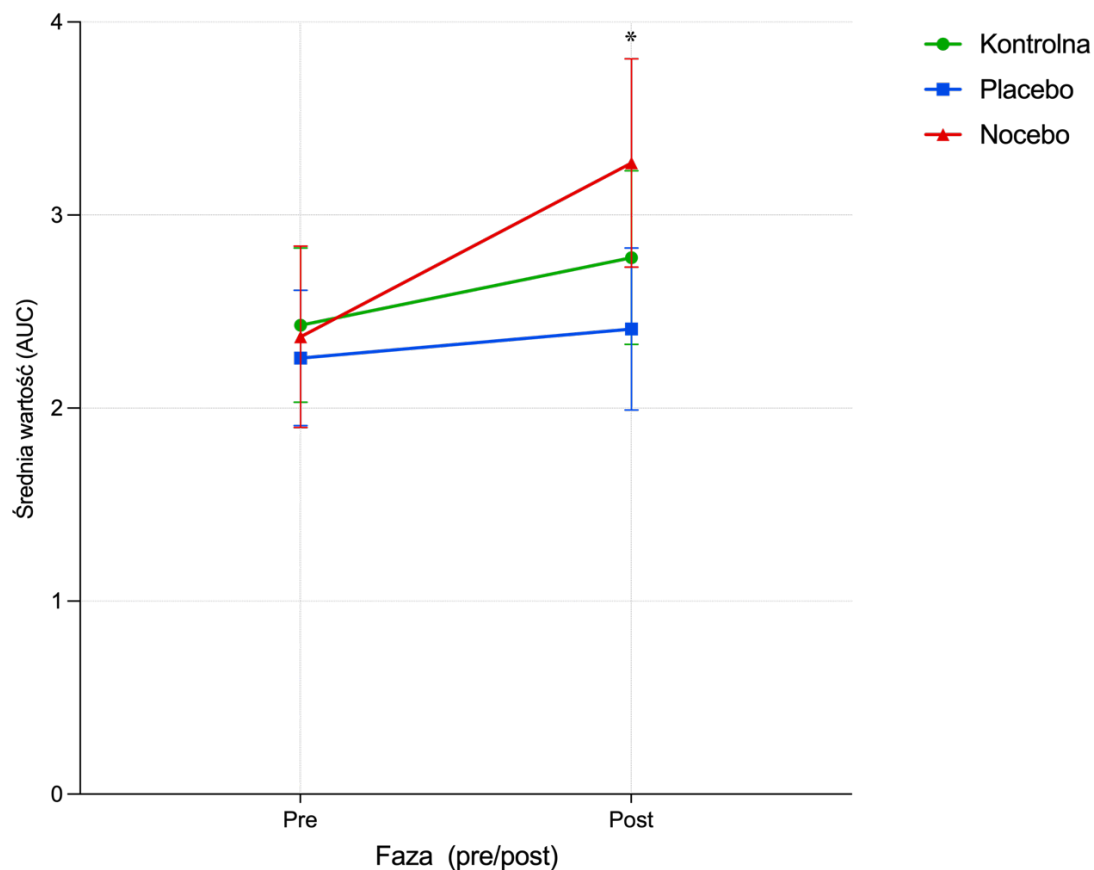
Zmienna	Kontrolna (n=30)	Nocebo (n=30)	Placebo (n=30)
<i><u>Charakterystyka demograficzna</u></i>			
Wiek (lata): [średnia (SD)]	21.57 (1.89)	21.40 (3.32)	21.33 (2.06)
Masa ciała (kg): [średnia (SD)]	72.97 (12.12)	67.57 (8.87)	70.98 (12.16)
Wzrost (cm): [średnia (SD)]	172.83 (9.24)	174.50 (8.81)	176.30 (8.90)
Wykształcenie [liczba osób (%): (Wyższe/Średnie/Podstawowe)]	6 (20) / 24 (80) / 0 (0)	5 (16.66) / 24 (80) / 1 (3.33)	1 (3.33) / 28 (93.33) / 1 (3.33)
Ręczność [liczba osób (%): Praworęczni/Leworęczni]	27 (90) / 3 (10)	27 (90) / 3 (10)	26 (86.67) / 4 (13.33)
Płeć [liczba osób (%): Kobiety/Mężczyźni]	14 (46.66) / 16 (53.33)	17 (56.66) / 13 (43.33)	15 (50) / 15 (50)
<i><u>Charakterystyka psychologiczna</u></i>			
FPQ-III (wartość punktowa): [średnia (SD)]	71.63 (13.5)	70.43 (18.56)	70.57 (13.17)

Legenda: SD – odchylenie standardowe; [P,Ś,W] – wykształcenie podstawowe, średnie i wyższe; FPQ-III – Kwestionariusz Lęku przed Bólem; n = liczba uczestników.

4.2.2. Analizy dla zmiennej *Ból*

Wyniki analizy wariancji

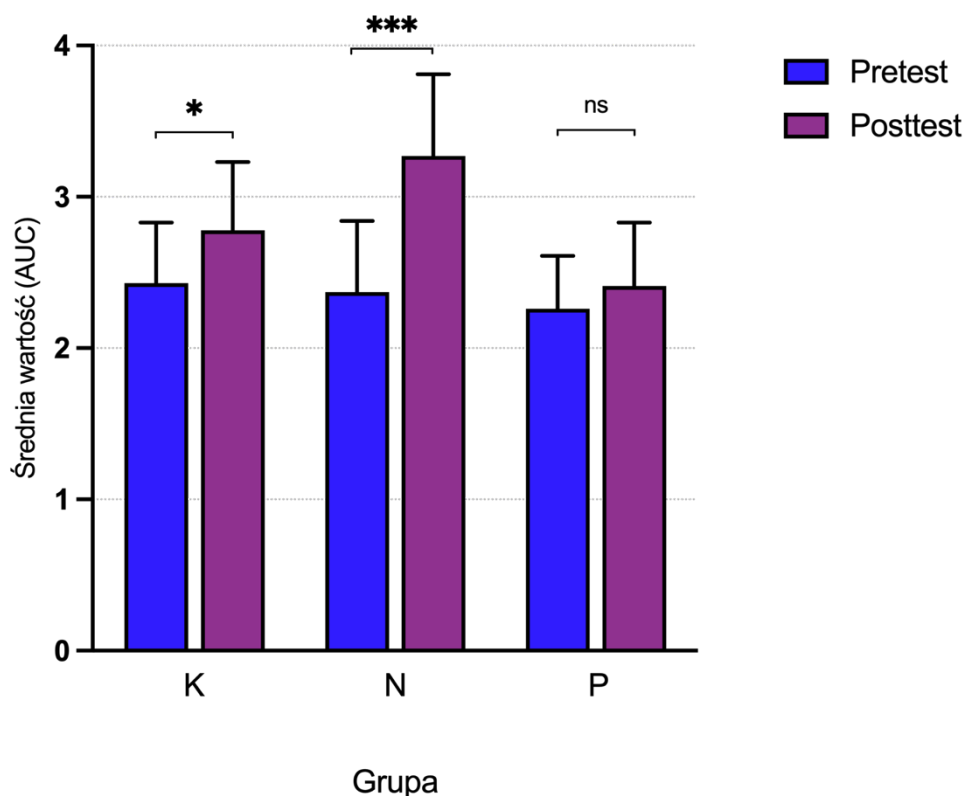
Analiza wariancji z powtarzanym pomiarem dla zmiennej *Ból* wykazała istotny efekt główny dla czynnika „fazy” ($F(1,87) = 20.51, p < 0.001, \eta^2p = 0.19$), wskazując na wzrost raportowanego bólu w drugiej części eksperymentu. Odnotowano również istotną interakcję pomiędzy czynnikami „grupa” i „faza” ($F(2,87) = 4.67, p = 0.012, \eta^2p = 0.10$) co sugeruje, że zmiana w poziomie odczuwanego bólu różniła się w zależności od przynależności do grupy eksperymentalnej. Efekt główny grupy nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F(2, 87) = 0.31, p = 0.73, \eta^2p < 0.01$) (Rycina 7).



Ryc. 7 Interakcja czynników „grupa” × „faza” w odniesieniu do pomiaru bólu. Wykres przedstawia średnie wartości AUC $\cdot 10^{-3}$ dla bólu w pierwszej części eksperymentu (pre) i drugiej części eksperymentu (post) w trzech grupach: kontrolnej, nocebo i placebo. Linie reprezentują średnie, a paski błędów reprezentują standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); * - istotny statystycznie wzrost bólu pomiędzy fazami badania w grupie nocebo; oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$.

Wyniki testów t dla prób zależnych

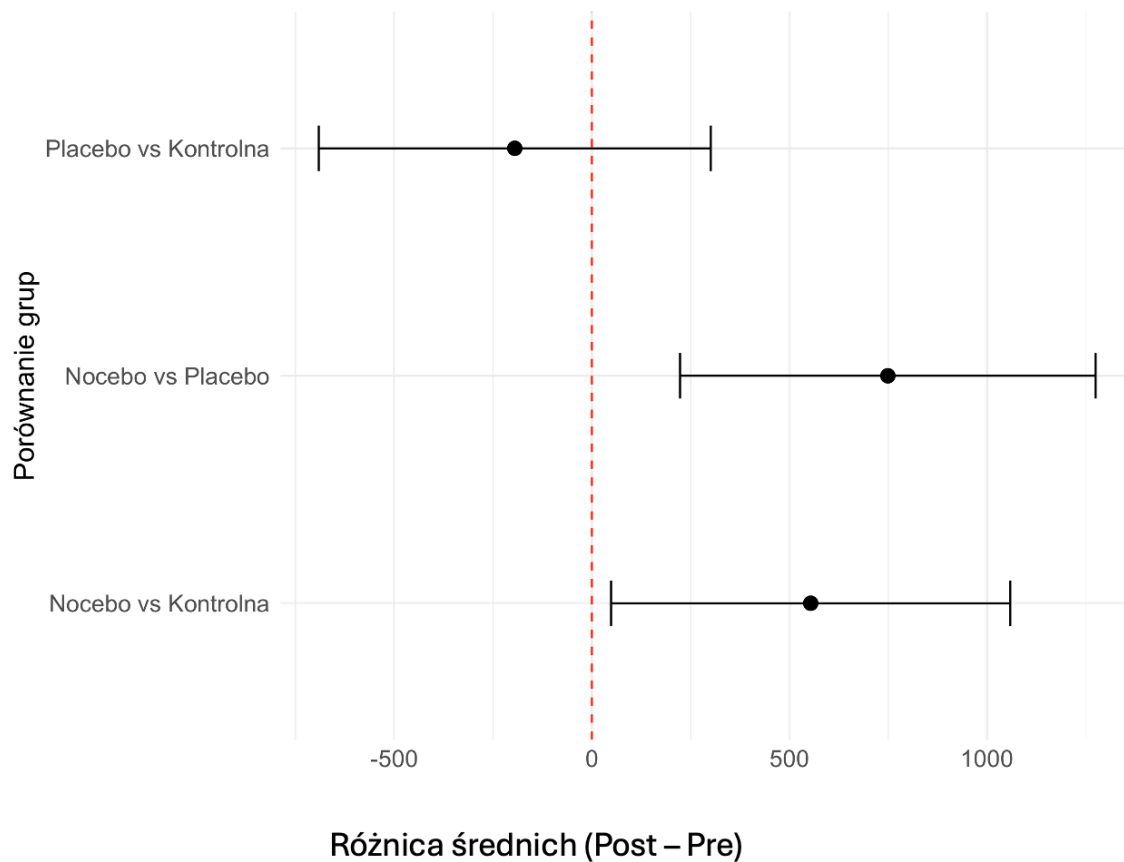
Przeprowadzone testy t dla prób zależnych wykazały istotny wzrost natężenia bólu pomiędzy pierwszą a drugą częścią badania w grupie nocebo ($t(29) = -4.79$, $p < 0.001$) przy dużej wielkości efektu ($d = 0.88$). Podobny, ale mniej wyraźny efekt zaobserwowano w grupie kontrolnej ($t(29) = -2.10$, $p = 0.045$, $d = 0.38$). Z kolei w grupie placebo nie zaobserwowano istotnej zmiany w poziomie raportowanego bólu pomiędzy sesjami ($t(29) = -0.85$, $p = 0.402$, $d = 0.16$) (**Rycina 8**).



Ryc. 8 Wykres słupkowy obrazujący różnice w odczuwaniu *Bólu* w każdej z grup (K – kontrolna; N – nocebo; P – placebo) w pierwszej (pretest) i drugiej (posttest) fazie eksperymentu. Oś Y: wartość bólu wyrażona jako pole pod krzywą (AUC) $\cdot 10^{-3}$; słupki błędów reprezentują standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; ns – nieistotne statystycznie.

Wyniki testów t dla prób niezależnych

Porównania międzygrupowe przeprowadzono za pomocą testów t dla prób niezależnych (wariant Welcha). Zaobserwowano istotną różnicę w zmianie poziomu odczuwania bólu między grupą nocebo i grupą placebo ($t(57.94) = 2.85, p = 0.006, p_{FDR} = 0.018$, różnica średnich = 748.81, 95% CI [223.13, 1274.49]) z wielkością efektu na poziomie średnio-dużym ($d = 0.74$). Porównanie grupy nocebo z grupą kontrolną również wykazało istotną statystycznie różnicę ($t(57.19) = 2.20, p = 0.032, p_{FDR} = 0.048$, różnica średnich = 553.62, 95% CI [48.61, 1058.63], $d = 0.57$). Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupą kontrolną a grupą placebo ($t(57.56) = -0.79, p = 0.434, p_{FDR} = 0.434$, różnica średnich = -195.20, 95% CI [-691.21, 300.81], $d = 0.20$) (**Rycina 9**).

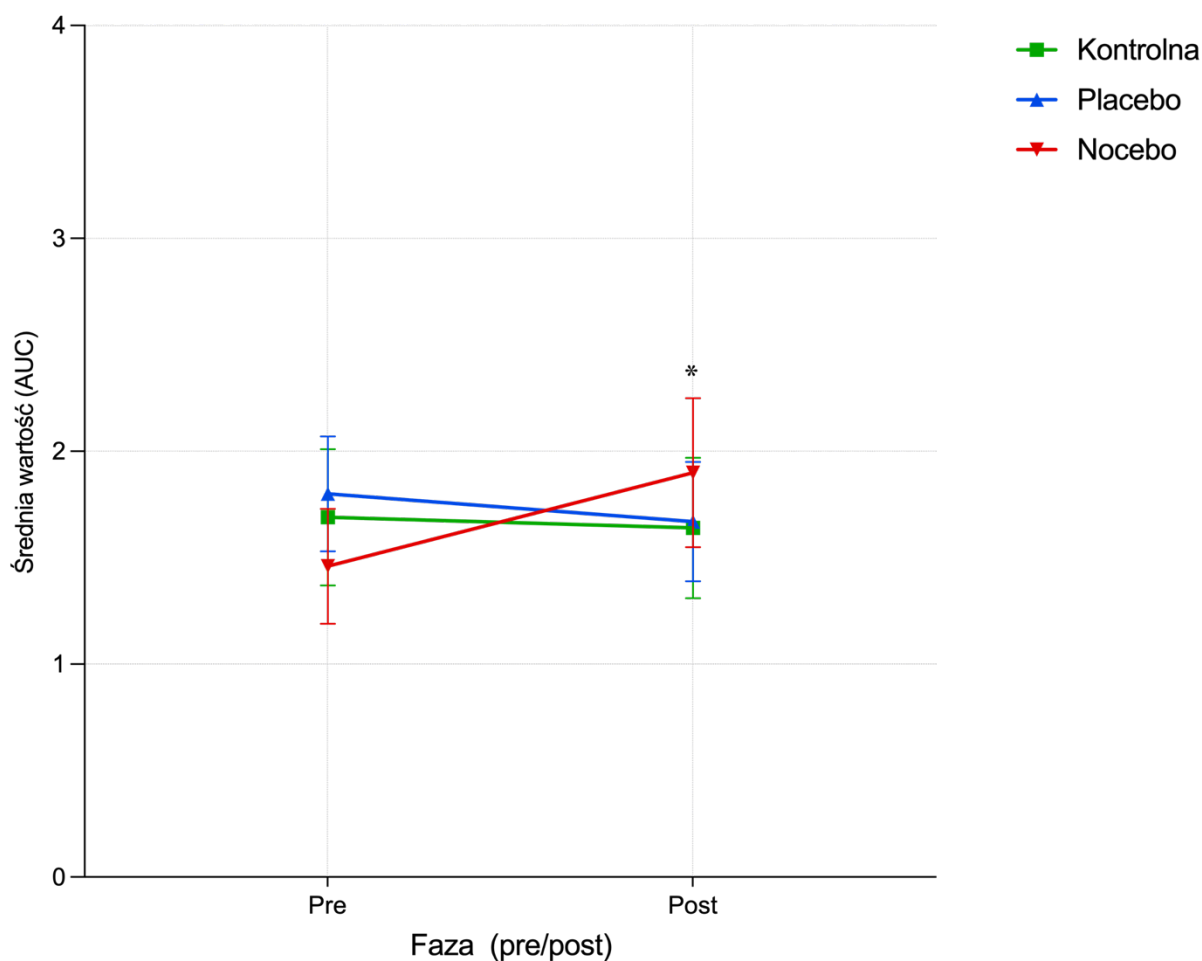


Ryc. 9 Wykres typu **forest plot** przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej *Ból* wraz z odpowiadającymi im 95 – procentowymi przedziałami ufności (95% CI). Czarna kropka oznacza średnią różnicę; poziome linie wskazują zakres przedziału ufności; czerwona przerywana linia pionowa odpowiada wartości zerowej (brak różnicy między grupami).

4.2.3. Analizy dla zmiennej *Parestezje*

Wyniki analizy wariancji

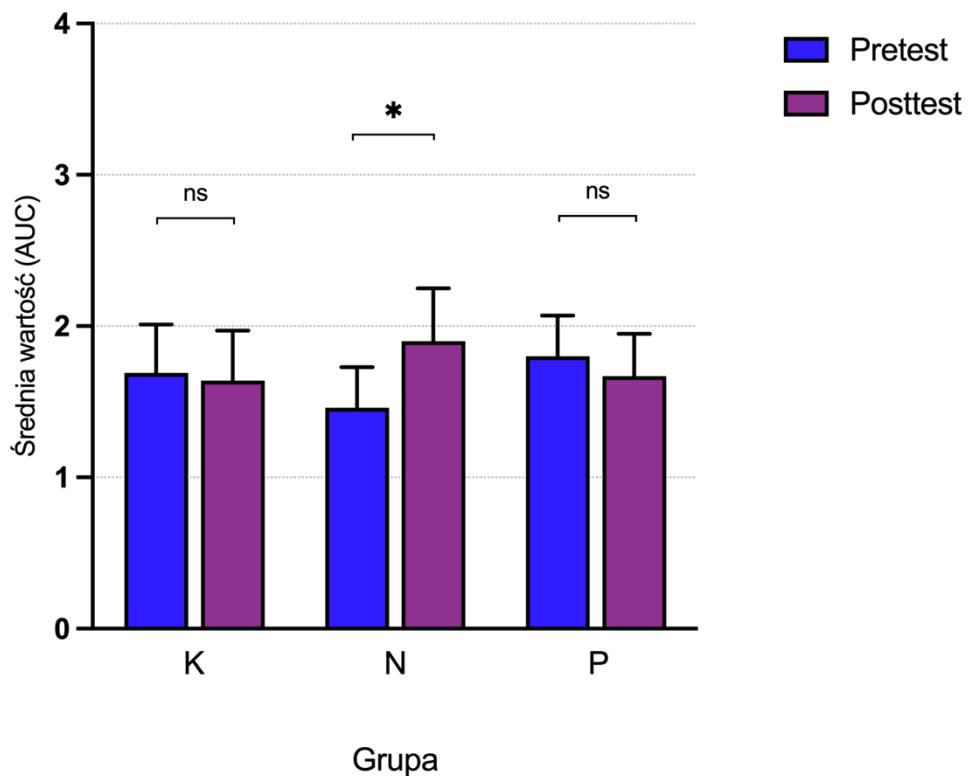
Analiza wariancji z powtarzanym pomiarem dla zmiennej *Parestezje* wykazała brak istotnego efektu głównego dla czynnika „fazy” ($F(1,87) = 1.10$, $p = 0.297$, $\eta^2p = 0.01$). Stwierdzono natomiast istotną interakcję pomiędzy czynnikami „grupa” i „faza” ($F(2,87) = 4.66$, $p = 0.012$, $\eta^2p = 0.10$), co wskazuje, że zmiana w poziomie odczuwanych parestezji pomiędzy fazami badania były różna w zależności od grupy eksperymentalnej. Efekt główny dla czynnika „grupa” nie był istotny statystycznie ($F(2, 87) = 0.02$, $p = 0.985$, $\eta^2p < 0.01$) (Rycina 10).



Ryc. 10 Interakcja czynników „grupa” × „faza” w odniesieniu do pomiaru Parestezji. Wykres przedstawia średnie wartości AUC $\cdot 10^{-3}$ dla parestezji w pierwszej części eksperymentu (pre) i drugiej części eksperymentu (post) w trzech grupach: kontrolnej, nocebo i placebo. Linie reprezentują średnie, a paski błędów reprezentują standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); * - istotny statystycznie wzrost parestezji pomiędzy fazami badania w grupie nocebo; oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$.

Wyniki testów t dla prób zależnych

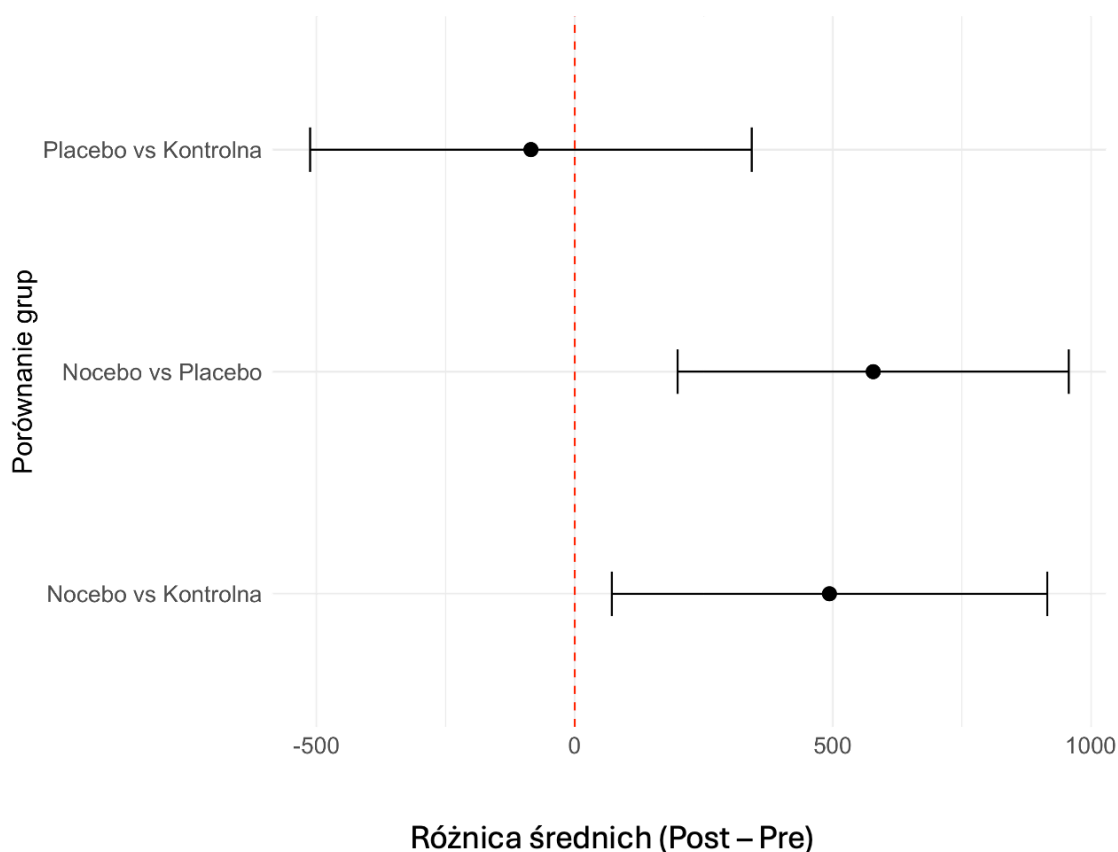
Przeprowadzone testy t dla prób zależnych wykazały istotne zwiększenie odczuwania parestezji w grupie nocebo ($t(29) = -3.39$, $p < 0.01$, $d = 0.62$). W grupie placebo nie zaobserwowano istotnej zmiany poziomu natężenia parestezji pomiędzy fazami badania ($t(29) = 0.98$, $p = 0.336$, $d = 0.18$), podobnie jak w grupie kontrolnej ($t(29) = 0.30$, $p = 0.770$, $d = 0.05$), co sugeruje brak zmian poziomu natężenia parestezji w tych grupach pomiędzy pierwszą a drugą częścią eksperymentu (**Rycina 11**).



Ryc. 11 Wykres słupkowy obrazujący różnice w odczuwaniu *Parestezji* w każdej z grup (K – kontrolna; N – nocebo; P – placebo) w pierwszej (pretest) i drugiej (posttest) fazie eksperymentu. Oś Y: wartość parestezji wyrażona jako pole pod krzywą (AUC) $\cdot 10^{-3}$; słupki błędów reprezentują standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$; ns – nieistotne statystycznie.

Wyniki testów t dla prób niezależnych

Porównania międzygrupowe przeprowadzono za pomocą testów t dla prób niezależnych (wariant Welcha). Zaobserwowano istotną różnicę w zmianie poziomu odczuwanych parestezji między grupą nocebo a grupą placebo ($t(57.92) = 3.06, p < 0.01, p_{FDR} = 0.010$, różnica średnich = 578.37, 95% CI [199.55, 957.18]), przy średnio-dużej wielkości efektu ($d = 0.79$). Istotna różnica wystąpiła również między grupą nocebo a grupą kontrolną ($t(55.29) = 2.34, p = 0.023, p_{FDR} = 0.034$, różnica średnich = 493.62, 95% CI [71.81, 915.43], $d = 0.61$). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między grupą placebo a grupą kontrolną ($t(56.05) = -0.40, p = 0.693, p_{FDR} = 0.693$, różnica średnich = -84.74, 95% CI [-512.59, 343.10]), a wielkość efektu okazała się pomijalna ($d = 0.10$) (**Rycina 12**).

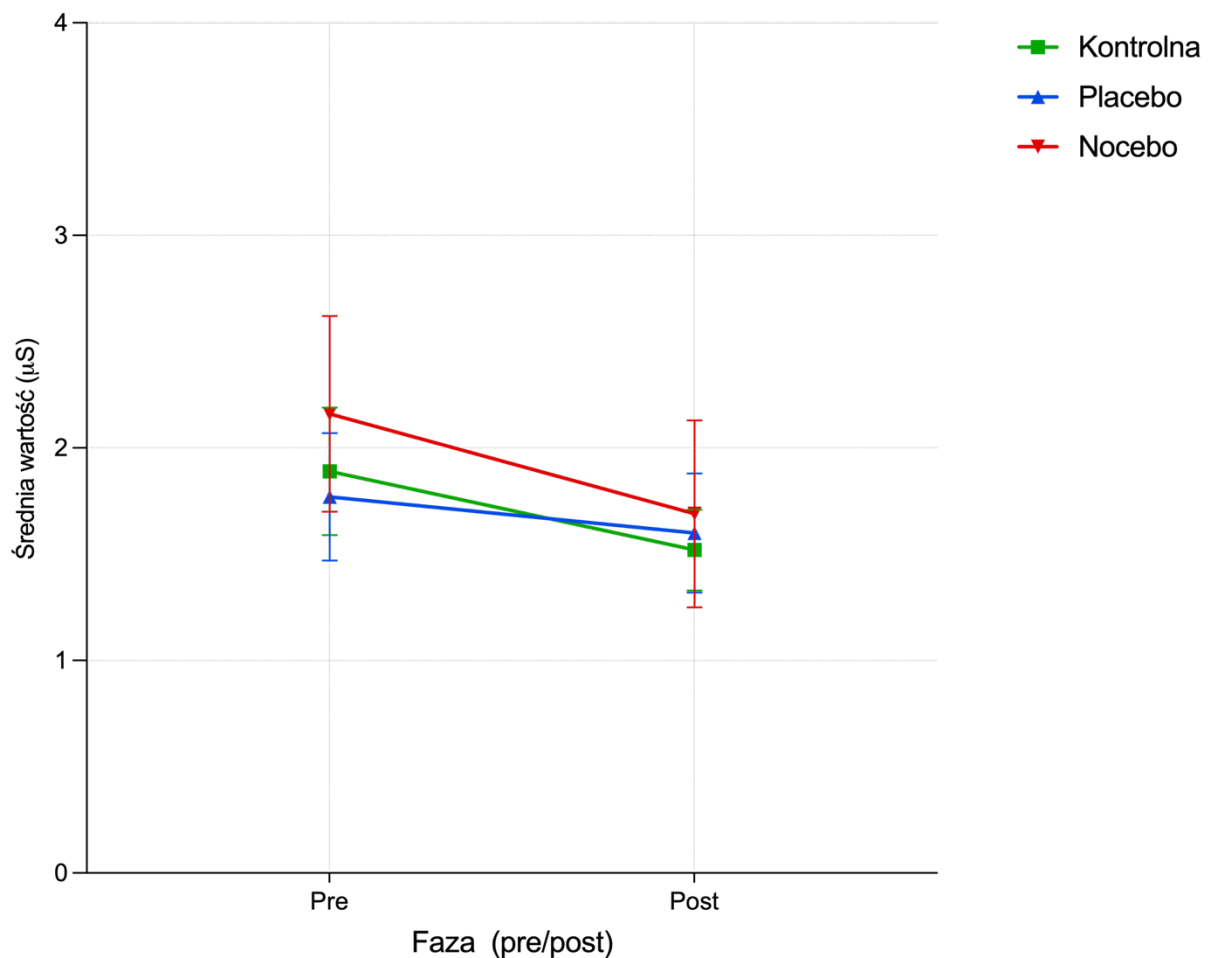


Ryc. 12 Wykres typu **forest plot** przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej *Parestezje* wraz z odpowiadającymi im 95 – procentowymi przedziałami ufności (95% CI). Czarna kropka oznacza średnią różnicę; poziome linie wskazują zakres przedziału ufności; czerwona przerywana linia pionowa odpowiada wartości zerowej (brak różnicy między grupami).

4.2.4. Analizy dla zmiennej SCR

Wyniki analizy wariancji

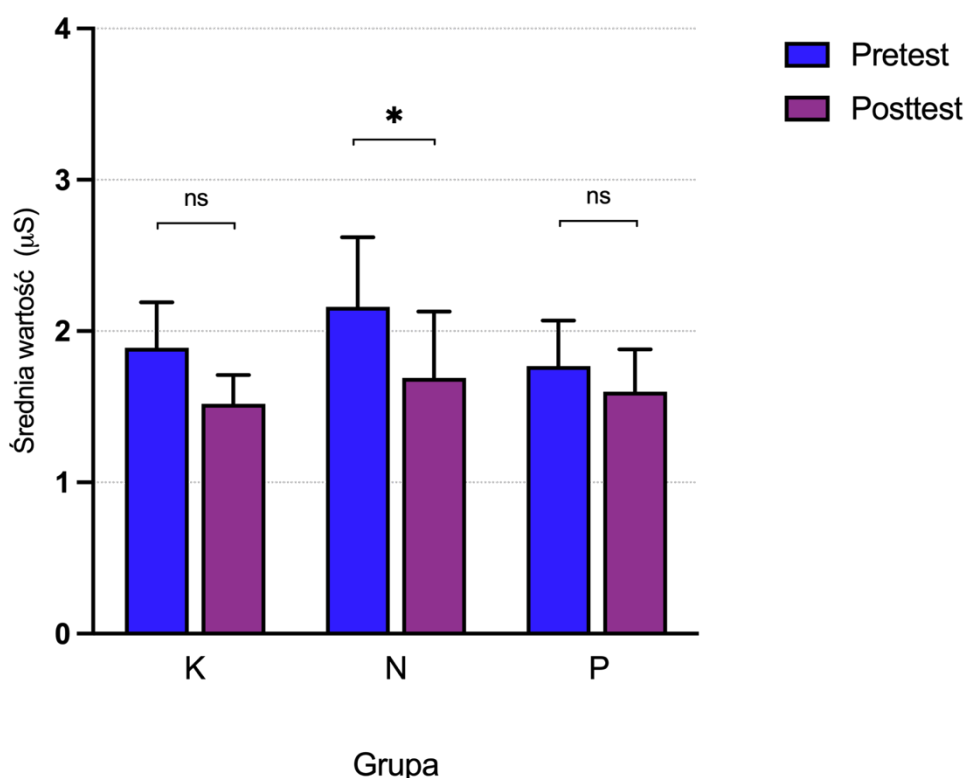
Analiza wariancji z powtarzanym pomiarem przeprowadzona dla zmiennej SCR wykazała istotny efekt główny dla czynnika „fazy” ($F(1,83) = 7.09$, $p < 0.01$, $\eta^2p = 0.08$), wskazując na ogólny wzrost przewodnictwa skórnoego w drugiej części eksperymentu. Nie stwierdzono natomiast istotnej interakcji między czynnikami „grupa” i „faza” ($F(2, 83) = 0.48$, $p = 0.622$, $\eta^2p = 0.01$), co sugeruje, że zmiany w poziomie przewodnictwa skórnoego były podobne we wszystkich grupach. Efekt główny dla czynnika „grupa” również nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F(2, 83) = 0.17$, $p = 0.842$, $\eta^2p < 0.01$). (**Rycina 13**).



Ryc. 13 Wykres interakcji grupa $\times$ faza dla zmiennej SCR. Wykres przedstawia średnie wartości dla zmiennej SCR (μS) w pierwszej części eksperymentu (pre) i drugiej części eksperymentu (post) w trzech grupach: kontrolnej, nocebo i placebo. Linie reprezentują średnie, a paski błędów oznaczają standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); μS – mikrosimens.

Wyniki testów t dla prób zależnych

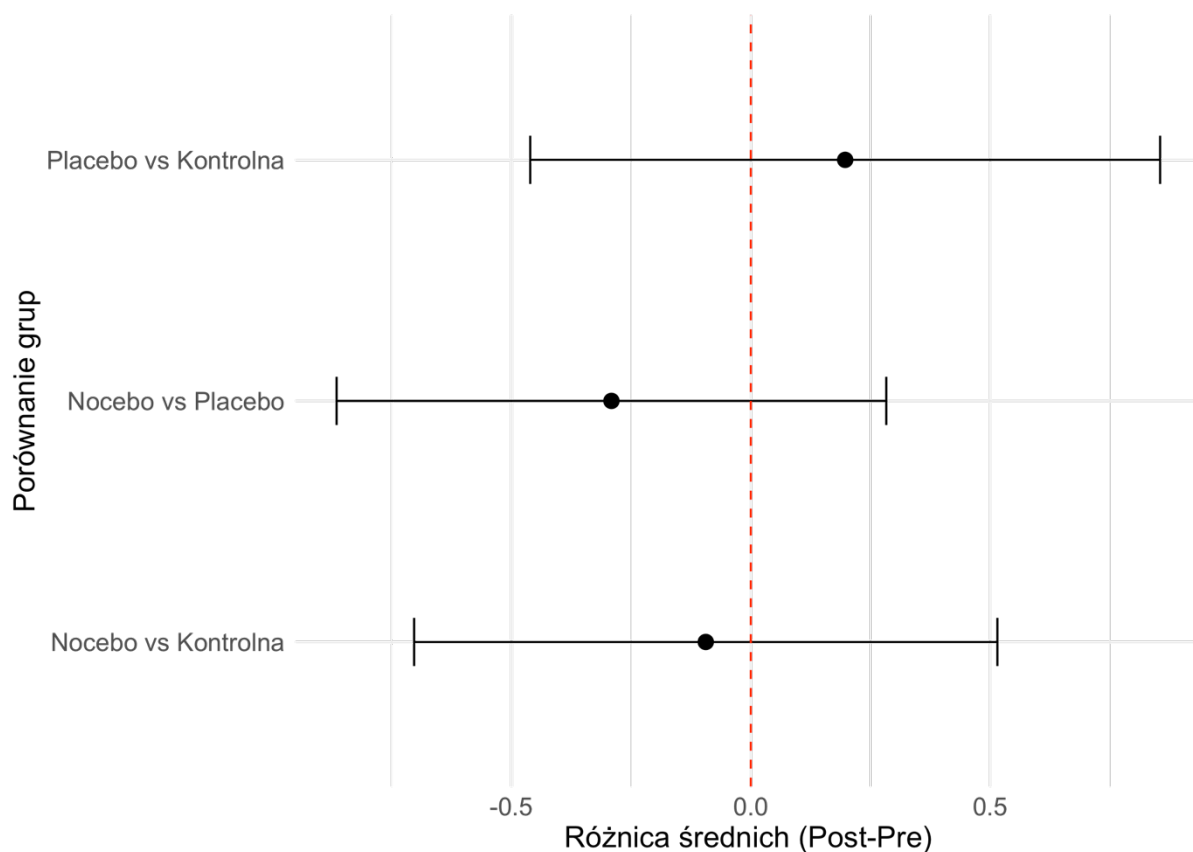
Przeprowadzone testy t dla prób zależnych wykazały istotny spadek zmiennej SCR w grupie nocebo ($t(28) = 2.53, p = 0.017, d = 0.47$), co może sugerować wzrost sygnału przewodnictwa skórniego w tej grupie w drugiej części badania. W grupie kontrolnej oraz w grupie placebo nie odnotowano istotnych zmian dla wartości zmiennej SCR pomiędzy sesjami (kontrolna: $t(27) = 1.51, p = 0.142, d = 0.29$; placebo: $t(28) = 0.77, p = 0.448, d = 0.14$) (Rycina 14).



Ryc. 14 Wykres słupkowy obrazujący różnice dla wartości zmiennej SCR w każdej z grup (K – kontrolna; N – nocebo; P – placebo) w pierwszej (pretest) i drugiej (posttest) fazie eksperymentu. Oś Y- średnia wartość zmiennej SCR wyrażona w μS (mikrosimens); słupki błędów reprezentują standardowy błąd średniej (z ang. Standard Error of the Mean – SEM); oznaczenie poziomów istotności statystycznej: * $p < 0.05$; ns – nieistotne statystycznie.

Wyniki testów t dla prób niezależnych

Porównania międzygrupowe przy pomocy testów t dla prób niezależnych wykazało brak istotnych różnic pomiędzy wszystkimi parami grup. Dla grup nocebo i placebo: $t(54.03) = -1.02$, $p = 0.31$, $p_{FDR} = 0.76$, różnica średnich = -0.29 , 95% CI $[-0.87 - 0.28]$; $d = -0.27$; dla grup nocebo i kontrolnej: $t(50.67) = -0.31$, $p = 0.76$, $p_{FDR} = 0.76$, różnica średnich = -0.09 , 95% CI $[-0.70, 0.51]$; $d = -0.08$; dla grup placebo i kontrolnej: $t(54.33) = 0.60$, $p = 0.551$, $p_{FDR} = 0.76$, różnica średnich = 0.20 , 95% CI $[-0.85, 0.46]$; $d = 0.16$ (**Rycina 15**).



Ryc. 15 Wykres typu forest plot przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej *SCR* wraz z odpowiadającymi im 95 – procentowymi przedziałami ufności (95% CI). Czarna kropka oznacza średnią różnicę; poziome linie wskazują zakres przedziału ufności; czerwona przerywana linia pionowa odpowiada wartości zerowej (brak różnicy między grupami).

4.2.5. Analiza różnic międzygrupowych w poziomie lęku przed bólem

W celu oceny potencjalnych różnic bazowych między grupami w poziomie lęku przed bólem, przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) dla zmiennej FPQ-III (Kwestionariusz Lęku przed Bólem). Wyniki analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic między grupami ($F(2, 87) = 0.056, p = 0.946, \eta^2p = 0.0013$). Analiza post-hoc z wykorzystaniem testu Tukeya HSD również nie wykazała istotnych różnic w porównaniach parami między grupami (wszystkie $p > 0.95$). Średnie różnice między grupami były niewielkie: między grupami nocebo a kontrolną wynosiły -1.20 (95% CI: [-10.61, 8.21]), między placebo a kontrolną -1.07 (95% CI: [-10.47, 8.34]), a między placebo i nocebo 0.13 (95% CI: [-9.27, 9.54]). Wyniki wskazują, że grupy były homogeniczne pod względem

początkowego poziomu lęku przed bólem, co pozwala wykluczyć ten czynnik jako potencjalną zmienną zakłócającą w interpretacji wyników eksperymentalnych.

4.2.6. Ocena skuteczności zaślepienia

W celu oceny skuteczności zaślepienia dwóch niezależnych badaczy dokonało oceny odpowiedzi uczestników na pytanie otwarte dotyczące celu badania. Każda odpowiedź została zaklasyfikowana jako „0” – jeśli zdaniem oceniającego osoba badana nie zidentyfikowała prawdziwego celu eksperymentu (tj. wpływu sugestii słownej na intensywność odczuwanych objawów) – lub jako „1”, jeśli oceniający uznał, że uczestnik rozpoznał rzeczywisty cel badania. Pierwszy z oceniających przypisał wartość 0 w przypadku osiemdziesięciu czterech uczestników, a wartość 1 – w przypadku sześciu uczestników, co wskazuje na skuteczność zaślepienia na poziomie 95,6%. Drugi badacz ocenił, że osiemdziesiąt trzy osoby nie odkryły prawdziwego celu badania, natomiast siedem osób go rozpoznało, co daje skuteczność zaślepienia na poziomie 92,2%. W celu oceny zgodności między dwoma niezależnymi oceniającymi, którzy klasyfikowali odpowiedzi uczestników pod względem rozpoznania prawdziwego celu badania (0 = brak rozpoznania, 1 = rozpoznanie), obliczono współczynnik Kappy Cohena. Otrzymano umiarkowaną zgodność ocen, $\kappa = 0,59$, co sugeruje zadowalającą spójność klasyfikacji dokonanej przez obu badaczy.

5. DYSKUSJA

Badania nad efektami placebo i nocebo odgrywają kluczową rolę w zrozumieniu mechanizmów modulacji bólu i innych subiektywnych doznań sensorycznych. Efekt placebo, najczęściej definiowany jako pozytywna reakcja na pozbawioną aktywnego działania interwencję, oraz efekt nocebo, polegający na wywołaniu negatywnych odczuć pod wpływem m.in. oczekiwań, mają istotne implikacje nie tylko dla praktyki klinicznej, ale także dla neurobiologii bólu i interakcji umysł-ciało. Dotychczasowe badania wskazują na wysoką podatność percepcji bólu na zmiany pod wpływem sugestii werbalnych [117,153], ale brakuje badań, które koncentrowałyby się na potencjale generalizacji tych efektów na inne objawy, takie jak np. parestezje.

Celem niniejszego, nowatorskiego badania było uzupełnienie tej luki poprzez stworzenie modelu eksperymentalnego umożliwiającego jednoczesne wywołanie oraz ocenę dwóch objawów w kontrolowanych warunkach eksperymentalnych (bólu i parestezji), a następnie zbadanie, czy werbalnie indukowane efekty hiperalgezji nocebo i hipoalgezji placebo mogą ulec zgeneralizowaniu, wpływając na zwiększenie odczuwania intensywności drugiego objawu (parestezji), wobec którego sugestia werbalna nie była stosowana.

Przeprowadzony projekt składał się z dwóch komplementarnych eksperymentów, które dostarczyły istotnych danych na temat wywoływania i modulacji bólu oraz parestezji za pomocą kontrolowanych bodźców kompresyjnych. Wyniki pierwszego eksperymentu potwierdziły, że opracowany model eksperymentalny jest skutecznym i rzetelnym narzędziem, które pozwala na wiarygodną indukcję bólu i parestezji w warunkach laboratoryjnych. Co więcej, zastosowanie skali CoVAS umożliwiło precyzyjne śledzenie zmian w wywoływanych wrażeniach w czasie rzeczywistym, co znacząco wzbogaciło możliwości analizy trajektorii bólu i parestezji.

W drugim eksperymencie opracowany model został wykorzystany do weryfikacji postawionych hipotez, wprowadzając manipulacje werbalne mające na celu wywołanie efektów placebo i nocebo, przy czym sugestie werbalne były ukierunkowane wyłącznie na ból. Wyniki wykazały istotne efekty nocebo, potwierdzając, że negatywne sugestie mogą intensyfikować odczucie bólu. Co szczególnie interesujące, zaobserwowano również wzrost odczuć parestezji, mimo że sugestie ich nie dotyczyły. Sugeruje to, że efekty nocebo mogą ulegać generalizacji, wpływając na inne odczucia sensoryczne, takie jak parestezje. Natomiast efekty placebo były mniej wyraźne, co może odzwierciedlać różnice w mechanizmach leżących u podstaw placebo i nocebo. Te wyniki podkreślają interdyscyplinarne znaczenie modelu i jego zastosowań w badaniach nad modulacją bólu i odczuć sensorycznych oraz w zrozumieniu zjawisk generalizacji reakcji w odpowiedzi na sugestie werbalne.

Eksperyment I

Wpływ parametrów bodźców na ból i parestezje

W eksperymencie I oceniono wpływ czasu trwania i intensywności bodźców uciskowych wywołanych przy pomocy komputerowo sterowanej algometrii kompresyjnej na ból i parestezje. Uzyskane wyniki ujawniły wyraźne zależności między bodźcem a odpowiedzią: ból zwiększał się wykładniczo wraz ze wzrostem ciśnienia, ale był mniej podatny na wpływ czasu trwania, podczas gdy parestezja była przede wszystkim kształtowana przez czas ekspozycji i nie wykazywała istotnego wzrostu przy wyższych wartościach ciśnienia. Ból pozostawał stosunkowo stabilny w czasie, podczas gdy parestezja rozwijała się bardziej stopniowo. Zgłaszane objawy wykazywały dobrą powtarzalność, w przeciwieństwie do danych dotyczących przewodnictwa skórno (SC), które charakteryzowały się słabą powtarzalnością i brakiem reaktywności na stymulację. Różne trajektorie rozwoju bólu

i parestezji, przedstawione na **Rycinie 3**, wraz z ich odmiennymi efektami psychofizycznymi, pokazują, że zastosowana stymulacja spójnie i wiarygodnie indukowała te objawy.

Wyniki tego eksperymentu wykazały, że odczucie parestezji zależało przede wszystkim od czasu trwania kompresji, a nie od intensywności bodźca (ciśnienia). Jak zauważyli Mogyros i wsp. [108], parestezja podczas przedłużającego się niedokrwienia jest związana ze zwiększoną pobudliwością aksonów, która rozpoczyna się w ciągu 30 sekund i osiąga plateau w ciągu 3–5 minut. W niniejszym badaniu bodźce niedokrwienne trwały 90, 120 i 150 sekund, pozostając w przedziale czasowym zwiększającej się pobudliwości i skutecznie wywołując niedokrwienie. Ponadto intensywność parestezji wyraźnie osiągnęła punkt nasycenia, ponieważ dodatkowy wzrost ciśnienia z 150 do 200 mmHg nie spowodował dalszego nasilenia objawów, co potwierdza nieliniową zależność między bodźcem a reakcją.

W przypadku percepcji bólu zaobserwowano odmienny wzorzec: ból zwiększał się wykładniczo wraz ze wzrostem ciśnienia, co jest zgodne z badaniami wykorzystującymi ten model bólu eksperymentalnego oraz charakterystyką zależności bodziec-reakcja dla bodźców mechanicznych [59], elektrycznych [56] i termicznych [2]. Polianskis i wsp. [119] wykazali istotną korelację (Spearman $R = 0.7$, $p < 0.001$) między bólem a zastosowanym ciśnieniem na mięśnie łydki. Co ciekawe, intensywność bólu nie zależała od czasu trwania bodźca, w przeciwieństwie do parestezji. W późniejszym badaniu Polianskis i wsp. [121] zauważyli, że ból oceniany w ciągu 10 minut kompresji pozostawał stabilny przez około dwie minuty po początkowym wzroście w warunkach niskiej intensywności, podczas gdy umiarkowany i silny ból wykazywały adaptację po około 140 sekundach. Choć konieczne są dalsze badania, wydaje się prawdopodobne, że nagła adaptacja może być związana z interakcją między bólem a parestezją, która osiągała swoje maksimum po 150 sekundach.

Zastosowanie algometrii kompresyjnej

Metoda oparta na algometrii kompresyjnej sterowanej komputerowo, po raz pierwszy wprowadzona przez Polianskis i wsp.[119], została zastosowana w niniejszym eksperymencie z kilku powodów. Po pierwsze, jednym ze sposobów wywoływania parestezji lub uczucia mrowienia jest wywieranie stałego ucisku na tkankę nerwową, co ogranicza jej dostęp do tlenu i składników odżywczych [147]. W porównaniu z często stosowaną ręczną algometrią uciskową [63,70], algometria kompresyjna sterowana komputerowo jest techniką niezależną od badacza, co pozwala na utrzymanie stałego i równomiernego nacisku przez z góry określony czas, ograniczając tym samym możliwe zmienności pomiaru wynikające z ręcznie wywieranego nacisku. Po drugie, aktywacja mechanoreceptorów znajdujących się w skórze, mięśniach, powięzi i okostnej może wywołać ból [89], dzięki czemu metoda ta jest szeroko wykorzystywana w badaniach eksperymentalnych [43,59,73,82,90,119] wykazując jednocześnie dobrą rzetelność [59,87], co zostało potwierdzone w niniejszym eksperymencie ($ICC = 0.70 - 0.90$). Wreszcie, pozwala ona na pomiar zmian odczuć w czasie rzeczywistym za pomocą skomputeryzowanej skali wizualno-analogowej (CoVAS), co było kluczowe w ramach niniejszego eksperymentu [59,119]. Monitorowanie objawów w czasie rzeczywistym niesie za sobą szereg istotnych korzyści w ocenie bólu i parestezji. Dzięki zapewnieniu ciągłej i natychmiastowej informacji zwrotnej na temat zmian sensorycznych, podejście to zwiększa zarówno dokładność, jak i wartość zbieranych danych.

Ocena objawów w czasie rzeczywistym

Ocena objawów w czasie rzeczywistym pozwala uchwycić dynamiczne zmiany w odczuwaniu bólu i parestezji, oferując bardziej precyzyjne i dokładne pomiary w porównaniu z retrospektywnymi samoocenami. Metoda ta minimalizuje błędy związane z pamięcią oraz umożliwia dokładny zapis objawów o charakterze przejściowym [133]. Co ciekawe, mimo że stwierdzono istotną korelację między ogólnymi (średnimi) ocenami bólu a ocenami

uzyskanymi za pomocą skali CoVAS, ogólne oceny były zazwyczaj wyższe, szczególnie w przypadku parestezji. Ta rozbieżność prawdopodobnie odzwierciedla stopniowy rozwój parestezji w czasie w porównaniu z bardziej stabilną trajektorią bólu. W rezultacie ocena bólu „z pamięci” (po zakończeniu bodźca) wydawała się mniej obciążająca poznawczo niż przypominanie odczuć parestezji i jej ocena. Dodatkowo, efekt „peak-end” — polegający na ocenie objawów na podstawie ich maksymalnej intensywności oraz intensywności na końcu bodźca — mógł mieć większy wpływ na oceny parestezji niż na oceny bólu [75].

Odpowiedź przewodnictwa skórniego

Co może zaskakiwać, nie stwierdzono wpływu parametrów bodźca na odpowiedź SCR ani nie zaobserwowano korelacji między sygnałami SCR a parestezją lub bólem. Literatura dotycząca SCR i bólu jest jednak niespójna – niektóre badania wskazują na istnienie takiej zależności, podczas gdy inne jej nie potwierdzają. W niektórych pracach autorzy sugerują, że SCR może odzwierciedlać intensywność bodźca, a nie bezpośrednio intensywność odczuwanego bólu [92,112]. Ponadto, inni badacze, jak np. Scheuren i wsp. [129], sugerują, że na SCR mogą mieć wpływ czynniki wykraczające poza samo pobudzenie związane z bodźcem lub subiektywną intensywnością bólu. Inne badania wykazały, że reakcje SC mogą rozróżniać różne poziomy zgłaszanego bólu [57,106]. Breimhorst i wsp. [27] na przykład pokazali, że SCR może odróżniać różne poziomy oceny bólu, choć zastosowanie przez nich stymulacji fazowej, a nie tonicznej (jak w obecnym eksperymencie), może tłumaczyć odmienne wyniki. W niniejszym badaniu SCR było mierzone po tej samej stronie, co stymulacja nocyceptywna, a przedłużona kompresja mogła zakłócić przewodnictwo nerwów współczulnych, wprowadzając dodatkową zmienność. Dodatkowo, stosunkowo niskie poziomy zgłaszanego bólu mogły spowodować „efekt podłogowy”, ponieważ reakcje SC są zwykle bardziej wyraźne przy większej intensywności bólu [106]. Maksymalny bodziec wynoszący 250 mmHg przez 150 sekund został wybrany w celu zapewnienia bezpieczeństwa i tolerancji uczestników, co

mogło ograniczyć reakcje SC. Przyszłe badania powinny skupić się na SCR w warunkach niedokrwienia kończyn oraz na zastosowaniu alternatywnych protokołów stymulacji, ponieważ literatura w tym obszarze jest wciąż ograniczona.

Związek danych antropometrycznych z intensywnością objawów

W eksperymencie dodatkowo postawiono sobie za cel zbadanie związku między danymi antropometrycznymi (obwód ramienia), a intensywnością odczuwanych objawów. Algometria kompresyjna aktywuje receptory obecne zarówno w tkankach powierzchniowych, jak i głębokich [120]. Oczekiwano, że osoby o większym obwodzie ramienia, a tym samym z większą objętością tkanek i wyższą liczbę potencjalnych receptorów, mogą doświadczać bardziej intensywnych objawów w porównaniu do osób o mniejszym obwodzie ramienia. W badaniu nie stwierdzono korelacji między obwodem ramienia a odczuwanym bólem. Może to wynikać z kilku przyczyn. Jednym z potencjalnych wyjaśnień jest to, że różnice w obwodzie ramion wśród uczestników były zbyt małe, aby zaobserwować istotne różnice w odczuwanych objawach (odchylenie standardowe wynosiło 4,06 cm). Z drugiej strony, badanie przeprowadzone przez Jensena i wsp. [70] wykazało, że podskórne podanie lidokainy jako środka przeciwbólowego prowadziło do znaczącego, 70% wzrostu wartości progu bólu uciskowego (PPT). Sugeruje to, że skórne i podskórne komponenty mają znacznie większy wkład w percepcję bólu niż tkanki głębiej położone. Jednocześnie w badaniu Graven-Nielsena [59] progi bólu uciskowego były istotnie wyższe w pomiarach na kończynach dolnych w porównaniu do kończyn górnych, co może sugerować, że na intensywność objawów mogą mieć wpływ inne czynniki niż potencjalna ilość receptorów.

Podsumowanie wyników Eksperymentu I

Podsumowując wyniki eksperymentu I, zastosowany model okazał się być wiarygodnym i rzetelnym narzędziem do wywoływania i monitorowania zarówno bólu, jak i parestezji w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych. Umożliwił precyzyjną ocenę reakcji sensorycznych w czasie rzeczywistym, co stanowiło solidną podstawę do jego dalszego wykorzystania w badaniu drugiego eksperymentu.

Eksperyment II

Efekt nocebo w percepcji bólu

Wyniki drugiego eksperymentu jasno wskazały na istotność efektu nocebo w porównaniu zarówno z grupą kontrolną, jak i grupą placebo. Uczestnicy, którzy otrzymali negatywną sugestię dotyczącą możliwości nasilenia bólu, zgłaszali istotnie wyższe wartości bólu w porównaniu z uczestnikami w pozostałych grupach. To zjawisko potwierdza skuteczność werbalnych sugestii w intensyfikacji percepcji bólu i jest zgodne z wcześniejszymi badaniami nad efektem nocebo, w których z powodzeniem wykorzystywano ten rodzaj manipulacji eksperymentalnej [117]. Petersen i wsp. [117] w swoim przeglądzie systematycznym wyodrębnili 6 badań, w których efekt nocebo wywoływany był wyłącznie za pomocą sugestii słownej. Autorzy ocenili, że siła efektu dla efektu nocebo wywołanego sugestią słowną waha się od $g = 0.64$ ($-0.25 - 1.53$) do $g = 0.87$ ($0.40 - 1.34$), czyli od średniego ($g = 0.5$) do dużego ($g = 0.8$). W niniejszym badaniu, wielkość efektu przy porównaniach grupowych tj. pomiędzy grupą kontrolną a nocebo, wynosiła $d = 0.57$, przekraczając efekt średni [33].

Efekt placebo w percepcji bólu

Co interesujące, efekt placebo, polegający na zmniejszeniu odczuwania bólu w wyniku sugestii nacechowanej pozytywnie, okazał się mniej wyraźny i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Taki wynik jest zgodny z literaturą. Badania eksperymentalne wskazują, że negatywne oczekiwania wywołane za pomocą sugestii słownej są wystarczające do wywołania hiperalgezji nocebo, natomiast w przypadku efektu placebo, większą rolę odgrywają procesy uczenia, takie jak warunkowanie klasyczne [23,41]. Dodatkowo, choć sugestia różniła się jedynie „kierunkiem” manipulacji, nie można wykluczyć, że dla wywołania efektu placebo była za słaba. Wystarczyła natomiast dla efektu nocebo - negatywne oczekiwania są często bardziej wyraziste i emocjonalnie angażujące, co sprawia, że ich wpływ na percepcję bólu bywa silniejszy [134]. Możliwe, że uczestnicy lepiej reagowali na sugestie o zagrożeniu (nocebo) niż na sugestie o poprawie (placebo), co znajduje potwierdzenie w literaturze, gdzie efekty nocebo są zwykle bardziej wyraźne niż efekty placebo [54,150]. Kolejnym możliwym wyjaśnieniem jest fakt, że ból w drugiej fazie eksperymentu w grupie kontrolnej istotnie ($p < 0.05$) wzrósł [średnia 2.43 (2.20) w pierwszej sesji wobec 2.78 (2.45) w drugiej sesji]. Być może podczas powtarzanego ucisku, mimo stosunkowo długiego czasu przerwy między bodźcami i długiego czasu przerwy między fazami badania, doszło do sensytyzacji, czyli zwiększonej responsywności układu nerwowego na bodźce, mogącej skutkować zwiększoną percepcją bólu [12]. Wrażenie nieco większego bólu w drugiej części badania, pomimo sugestii odnoszącej się do zmniejszonej siły ucisku za pomocą mankietu, mogło wpłynąć na oczekiwania u części uczestników, niwelując efekt placebo [25]. Jest to spójne z wynikami ostatniego badania Camerone i wsp. [31], które wskazują, że zmiany w odczuwaniu bólu są zależne od oczekiwań (im wyższe oczekiwania, tym większy efekt placebo/nocebo) oraz precyzji tych oczekiwań – im jest ona wyższa, tym większa była ta zależność.

Warto jednak zwrócić uwagę, że w grupie placebo efekt „naturalnej” hiperalgezji został nieznacznie odwrócony [2.26 (1.92) w preteście wobec 2.41 (2.32) w postteście]. Choć wynik nie jest istotny statystycznie, wskazuje na pewien trend w kierunku zmniejszenia odczuwania bólu pomiędzy fazami badania. Potwierdza to również siła efektu pomiędzy grupą placebo a nocebo ($d = 0.74$), która jest wyraźnie większa niż pomiędzy grupą kontrolną a nocebo ($d = 0.57$).

Generalizacja efektu nocebo na parestezje

Jednym z kluczowych wyników drugiego eksperymentu była obecność efektu nocebo dla parestezji, mimo że sugestia werbalna była ukierunkowana wyłącznie na ból. Zwiększenie odczuć mrowienia może wynikać ze zjawiska zwanego generalizacją reakcji [77], która jest jednym z kluczowych aspektów związanych z uczeniem się [131,132,136]. Uzyskany efekt jest zgodny z przyjętą hipotezą i oczekiwaniami wynikającymi z dostępnej literatury. Co ciekawe, wzrost odczuć parestezji był mniejszy niż wzrost odczuć bólowych ($d = 0.88$ dla bólu wobec $d = 0.62$ dla parestezji). Może to wskazywać, że występuje tutaj zjawisko podobne do gradientu generalizacji – zjawiska odnoszącego się do związku między podobieństwem bodźców a siłą uwarunkowanej reakcji, występującego w przypadku generalizacji bodźca [61,131]. Zjawisko opisuje, w jaki sposób reakcje na wyuczony bodziec generalizują się na inne, podobne bodźce, przy czym siła reakcji zazwyczaj maleje wraz ze spadkiem podobieństwa. Koncepcja gradientu generalizacji w odniesieniu do generalizacji reakcji odnosi się do idei, że prawdopodobieństwo lub siła niewyuczonych reakcji, pełniących podobną funkcję co reakcja wyuczona, zmienia się systematycznie w oparciu o czynniki takie jak podobieństwo do oryginalnej reakcji.

Generalizacja efektu placebo na parestezje

Analiza wyników badania wykazała brak istotnego zmniejszenia odczuć parestezji w odpowiedzi na sugestię placebo ukierunkowaną na ból. Obserwacja ta jest spójna z wcześniej odnotowanym brakiem efektu placebo w odniesieniu do percepcji bólu. Brak generalizacji efektu placebo z jednego symptomu na drugi jest logicznym następstwem nieobecności pierwotnego efektu placebo dla bólu. Taka zgodność rezultatów między różnymi modalnościami czuciowymi (ból i parestezje) wskazuje na wewnętrzną spójność uzyskanych danych. Niestety, na podstawie uzyskanych wyników nie sposób wnioskować, czy generalizacja reakcji wywołana sugestią werbalną możliwa jest tylko w przypadku efektu nocebo. Potrzebne są dalsze badania, w których skutecznie uda się wywołać efekt placebo, np. poprzez warunkowanie klasyczne. W przytoczonym już badaniu Weng i wsp. [156] autorzy przy pomocy warunkowania skutecznie wywołali oba efekty oraz zaobserwowali generalizację reakcji pomiędzy dwoma różnymi modalnościami bólu, jednak nie udało im się zaobserwować przeniesienia efektu nocebo i placebo pomiędzy dwoma różnymi objawami.

Przewodnictwo skórne

Podobnie jak w eksperymencie I, w niniejszym badaniu podjęto próbę obiektywizacji pomiarów psychofizycznych przy pomocy pomiarów fizjologicznych. Analiza wyników dotyczących przewodnictwa skórnego przyniosła nieoczekiwane obserwacje, które częściowo odbiegają od pierwotnych założeń badawczych. Choć wyniki testów t w obrębie grup wykazały wzrost w sygnale SCR w grupie nocebo, porównanie wyników pomiędzy grupami nie wykazało istotnych różnic. Nickel i wsp. wykazali, że w przypadku bodźców tonicznych, odpowiedź układu autonomicznego obserwowalna m.in. w zapisie przewodnictwa skórnego, zależna jest od intensywności bodźca, a nie od nasilenia odczucia bólu [112]. W przeprowadzonym

badaniu, zastosowano bodźce toniczne o identycznej intensywności w każdej z grup i w obu częściach eksperymentu.

Podsumowanie

Głównym celem pracy było wywołanie reakcji nocebo i placebo za pomocą sugestii słownej oraz ocena, czy te reakcje podlegają generalizacji na inne konteksty i sytuacje.

Placebo i nocebo w ujęciu behawioralnym

W ujęciu behawioralnym, placebo i nocebo to reakcje wyuczone w wyniku mechanizmów uczenia się, takich jak warunkowanie klasyczne [110], warunkowanie sprawcze [1] oraz uczenie się przez obserwacje [10]. Te reakcje są kształtowane przez oczekiwania, kontekst oraz wcześniejsze doświadczenia, które prowadzą do wzmacniania określonych zachowań lub reakcji fizjologicznych [39]. Chociaż sugestia słowna sama w sobie nie stanowi mechanizmu uczenia się, odgrywa istotną rolę w kształtowaniu oczekiwań, które z kolei mogą modyfikować procesy związane z uczeniem się i percepcją [80]. Słowa mogą działać jako bodźce, które uruchamiają istniejące schematy poznawcze, wzmacniając oczekiwane reakcje i kierując zachowanie jednostki w sposób zgodny z przekazaną sugestią [41]. Dzięki temu sugestie słowne stają się istotnym elementem wpływającym na wyuczone reakcje placebo i nocebo.

Generalizacja reakcji w kontekście efektów placebo i nocebo

Kluczowym elementem procesów uczenia się w behawioryzmie jest ich zdolność do generalizowania – przenoszenia wyuczonych reakcji lub zachowań na nowe bodźce, konteksty lub sytuacje [131,136]. Generalizacja, będąca fundamentem teorii behawioralnych, odgrywa istotną rolę w zrozumieniu, jak jednostki adaptują swoje zachowania do zmieniających się warunków środowiskowych. Jest to proces, w którym wyuczone

mechanizmy nie tylko utrzymują swoją efektywność w pierwotnych warunkach, ale także wpływają na inne aspekty doświadczenia. Tym samym, zarówno placebo, jak i nocebo, w kontekście behawioryzmu, mogą być rozumiane nie tylko jako wyuczone reakcje, ale również jako przykłady adaptacyjnych mechanizmów generalizacji, co znajduje potwierdzenie w badaniach nad generalizacją bodźca [76,81,91,103,105]. W szczególności, generalizacja reakcji pozwala na rozszerzenie efektów uczenia się na nowe reakcje, które mogą różnić się formą, ale są funkcjonalnie powiązane z pierwotnym zachowaniem [42,94,141].

Przegląd i integracja najważniejszej literatury przedmiotu dotyczącej generalizacji reakcji efektów placebo i nocebo

Dotychczasowa literatura dotycząca generalizacji reakcji jest ograniczona, a badania w tym obszarze pozostają nieliczne i fragmentaryczne. Choć badanie na zwierzętach nie pozwala na bezpośrednie wyciągnięcie wniosków, możliwość przeniesienia efektu placebo z bólu na zachowania depresyjne u myszy została zbadana przez Guo i wsp. [60]. W eksperymencie zastosowano zestaw procedur mających na celu powiązanie bodźca z podwyższoną tolerancją na ból u myszy. Następnie, w dniu testowym, przeprowadzono dwa testy (test zawieszenia za ogon oraz test wymuszonego pływania), aby ocenić zachowania o charakterze depresyjnym, a także zmierzono stężenie ACTH oraz kortykosteronu w osoczu. U myszy, u których wywołano hipoalgezę placebo, zaobserwowano lepsze wyniki w testach behawioralnej beznadziei oraz zmiany w wydzielaniu hormonów. Jak podsumowują autorzy, „dane pokazują, że hipoalgeza placebo wpływa na testy behawioralnej beznadziei oraz wydzielanie hormonów u myszy.”

Istnieją również doniesienia o możliwym przeniesieniu efektu placebo między różnymi objawami u ludzi. Możliwość transferu efektu placebo z bólu na wydolność ruchową została zbadana przez Carlino i wsp. [32]. W eksperymencie, w którym zastosowano procedurę warunkowania tolerancji na ból (eksperyment I), uczestnicy wykazywali wzrost tolerancji bólu

i zmniejszenie odczuwania bólu, a także wykonali większą ilość powtórzeń zgięcia palców i dodatkowo zgłaszali mniejsze odczuwanie zmęczenia. W eksperymencie opartym jedynie na oczekiwaniach, bez wcześniejszego warunkowania (eksperyment II), zaobserwowano jedynie zmiany w subiektywnych raportach dotyczących odczuwania bólu i zmęczenia. W obiektywnych pomiarach, takich jak próg bólu i ilość powtórzeń zgięcia palców, nie zaobserwowano zmian. Wyniki wskazują, że przeniesienie hipoalgezji placebo po procedurze warunkowania na inną sferę, taką jak wydolność ruchowa, jest możliwe.

Kolejnym przykładem możliwej generalizacji zmian w percepcji między różnymi domenami jest eksperyment przeprowadzony przez Zhang i Luo [159]. Autorzy zastosowali fałszywe „urządzenie do leczenia przy pomocy pola magnetycznego”. Aby wzmocnić oczekiwania dotyczące jego potencjalnego działania przeciwbólowego i łagodzącego emocje, uczestnicy jednej z grup przeszli fazę warunkowania: kiedy urządzenie było „włączone”, intensywność bodźca – bez wiedzy uczestników – była obniżana, co powodowało mniejsze odczuwanie bólu. W drugiej grupie, w tej fazie eksperymentu, uczestnicy jedynie oceniali poziom bólu, a intensywność bodźca nie zależała od pozornej aktywności urządzenia. W fazie testowej efektu placebo dotyczącej pobudzenia emocjonalnego, autorzy poprosili uczestników o ocenę poziomu negatywnych odczuć podczas oglądania nieprzyjemnych obrazów, gdy urządzenie było „włączone” i „wyłączone”. W grupie, w której wzmacniano oczekiwania, podczas „aktywacji” magnetycznego urządzenia oceny negatywnego pobudzenia były niższe niż w sytuacji, gdy urządzenie było wyłączone. W grupie z samą sugestią werbalną, bez warunkowania, nie zaobserwowano różnic. Autorzy wykazali, że „oczekiwanie, które zostało wzmocnione rzeczywistą hipoalgezą, ulegało przeniesieniu i mogło wywołać istotny efekt placebo w kontekście negatywnego pobudzenia emocjonalnego”. W 2011 roku autorzy powtórzyli swoje badanie i dodali obrazowanie mózgu przy pomocy fMRI, aby zbadać aktywność obszarów mózgu, które uważa się za zaangażowane w regulację negatywnego

pobudzenia [160]. Tak jak w poprzednim badaniu, oczekiwania placebo wpływały zarówno na oceny bólu, jak i poziom negatywnych emocji podczas oglądania nieprzyjemnych obrazów w subiektywnych i behawioralnych ocenach, a efekt był również widoczny na poziomie aktywności mózgowej.

W niedawno opublikowanym badaniu Botvinik – Nezer i wsp. [25] autorzy oceniali możliwość generalizacji reakcji efektu placebo w kontekście bólu wywołanego różnymi modalnościami bodźców (termicznymi i mechanicznymi). W eksperymencie przeprowadzonym na grupie 372 uczestników zastosowano dwa rodzaje bodźców bólowych – termiczne (46.5°C, 47°C i 47.5°C) oraz mechaniczne (nacisk 6, 7 i 8 kg/cm²). W procedurze manipulacji placebo uczestnicy otrzymali dwa identyczne kremy z różnymi instrukcjami: jeden przedstawiono jako „Prodicaine, skuteczny lek przeciwbólowy” (placebo), a drugi jako „krem kontrolny bez efektu”. Każdy krem nałożono na inny palec lewej dłoni (alokacja była zrównoważona między uczestnikami). Aby wzmocnić oczekiwania dotyczące działania placebo, zastosowano dwa rodzaje warunkowania – symboliczne i klasyczne – oba oparte na bodźcach termicznych. W warunkowaniu symbolicznym uczestnicy widzieli symulowaną sekwencję stymulacji termicznej, w której na skórze kontrolnej prezentowano wysokie oceny bólu, a na skórze z kremem Prodicaine – niskie. W warunkowaniu klasycznym rzeczywiście stosowano bodźce termiczne, jednak na miejscu z kremem placebo temperatura była obniżona o 3,5°C w porównaniu do miejsca kontrolnego (44–44,5°C vs. 47,5–48°C). Po każdej stymulacji uczestnicy oceniali intensywność i nieprzyjemność bólu. Po zakończeniu warunkowania dokonywali również oceny oczekiwań dotyczących skuteczności Prodicaine na skali od 0 do 100.

Pomimo, iż manipulacja placebo polegająca na zastosowaniu kremu „Prodicaine” była warunkowana wyłącznie na bodźcach termicznych, efekt analgetyczny placebo przeniósł się także na ból mechaniczny, co sugeruje, że mechanizmy placebo mogą obejmować różne

typy doznań bólowych. Efekt placebo był porównywalny w obu modalnościach, a jego siła w obu przypadkach była ze sobą skorelowana.

Warto zauważyć, że wcześniejsze badanie Weng i wsp. [156] jako pierwsze zbadało możliwość generalizacji efektów placebo i nocebo zarówno w obrębie różnych modalności bodźców bólowych (z bólu ciepłego na ból uciskowy), jak i między różnymi odczuciami (z bólu ciepłego na świąd). Grupa 65 uczestników została podzielona na dwie grupy – placebo lub nocebo. W pierwszej części eksperymentu uczestnicy przeszli procedurę warunkowania placebo lub nocebo dla bodźców ciepłych, zgodnie z przydzieloną grupą. W kolejnych częściach eksperymentu badano generalizację efektu nocebo/placebo dla bólu uciskowego (część 2) oraz świądu wywołanego przez świerzbiec właściwy (z łac. *Mucuna pruriens*) (część 3). Wyniki pokazały, że efekt placebo/nocebo może generalizować się z bólu ciepłego na ból uciskowy, natomiast autorom nie udało się zaobserwować generalizacji reakcji efektu nocebo z bólu ciepłego na świąd wywołany świerzbcem. Autorzy doszli do wniosku, że „efekty placebo i nocebo dotyczące bólu mogą generalizować się w obrębie, ale nie między różnymi modalnościami bodźców”. Jak sami autorzy podkreślają, może to wynikać z braku funkcjonalnego powiązania czy też podobieństwa pomiędzy tymi objawami, w związku z czym uczestnicy eksperymentu nie wytworzyli wystarczających oczekiwań dotyczących wzrostu odczuć. W niniejszej pracy podjęto próbę stworzenia modelu, który wywoływałby możliwie zbliżone objawy pod względem podobieństwa. Algometria kompresyjna wydała się odpowiednia z kilku względów. Po pierwsze, w przeciwieństwie do Weng i wsp. [156], objawy wywoływane podczas eksperymentu były indukowane symultanicznie za pomocą jednego urządzenia. Po drugie, udało się skutecznie wywołać dwa objawy, które w percepcji uczestników mogą być ze sobą powiązane. Ból i parestezja występują w wielu jednostkach chorobowych, takich jak neuropatie uciskowe [98], migreny [21] czy fibromyalgia [157]. Po trzecie, uczestnicy dokonywali oceny bólu i parestezji w czasie rzeczywistym, za pomocą

suwaków, które znajdowały się obok siebie. Mogło to sprzyjać naturalnemu, percepcyjnemu powiązaniu obu odczuć, wzmacniając ich postrzeganą współzależność.

Znaczenie wyników dla badań nad bólem i praktyki klinicznej

Wyniki obu zaprezentowanych w niniejszej dysertacji eksperymentów mają istotne znaczenie nie tylko w badaniach nad bólem, ale i w praktyce klinicznej. Wiele z dotychczasowych badań nad bólem skupia się na ocenie tylko jednego objawu [62,109,119]. W warunkach klinicznych jednak, ból rzadko występuje jako izolowany objaw. Dużo częściej mamy do czynienia ze współistnieniem bólu wraz z innymi objawami. Ból i nudności w przypadku bólu brzucha [44], ból i zawroty głowy w migrenach [152] czy opisywane już ból i parestezje np. w neuropatiach uciskowych [30,49]. Wykorzystanie modelu, oceniającego dwa objawy jednocześnie pozwala na dokładniejsze zbadanie ich interakcji i zależności oraz określenie, jak terapia wpływa na inne dolegliwości. Wyniki drugiego eksperymentu sugerują, że skuteczność interwencji terapeutycznej ukierunkowanej na zmianę parametrów odczuwanego bólu nie musi ograniczać się tylko do tego objawu, ale może również wpływać na intensywność pozostałych symptomów, poprzez np. generalizację efektu nocebo. Nietrudno wyobrazić sobie sytuację, w której efekty uboczne pod postacią np. bólu głowy wywołane przez terapię generalizują się na inne objawy. Podobnie warto zadać pytanie, czy u pacjentów cierpiących na choroby charakteryzujące się występowaniem kilku objawów, intensyfikacja jednego z nich może powodować wzrost pozostałych? Zwiększenie bólu i zgeneralizowanie się efektu nocebo na parestezję przy wykorzystaniu sugestii werbalnej, zaobserwowane w niniejszym badaniu, każe również zwrócić szczególną uwagę na komunikaty słowne, które klinicyści kierują w stronę pacjentów. Dostępna literatura wyraźnie wskazuje, że słowa są wystarczające, aby wywołać efekt nocebo [117]. Istnieje ekspercki konsensus, dotyczący tego, iż umiejętność odpowiedniego formułowania komunikatów jest kluczowa w minimalizowaniu efektu nocebo oraz maksymalizowaniu efektu placebo, w celu uzyskania

jak najlepszego efektu terapeutycznego [51]. Niniejsze badanie rzuca nowe światło na ten aspekt, dowodząc, że negatywnie nacechowany komunikat może przyczynić się do pogorszenia samopoczucia pacjenta poprzez wpływ na więcej niż jeden objaw.

Ograniczenia badania i przyszłe kierunki badań

Niniejsze badania, choć pod wieloma względami nowatorskie, nie są wolne od ograniczeń. W obu eksperymentach zastosowano model oceny nasilenia objawów bólu i parestezji w czasie rzeczywistym. Uczestnicy mieli za zadanie na bieżąco monitorować i odzwierciedlać za pomocą suwaków na urządzeniu swoje aktualne odczucia. Biorąc pod uwagę fakt, że objawy były obecne w tym samym czasie, taka ocena mogła sprawiać uczestnikom badania pewne trudności. Choć ani po pierwszym bodźcu zapoznawczym, który miał za zadanie zaznajomienie się z działaniem urządzenia i charakterystyką objawów oraz ich oceny, ani po zakończeniu całego badania, kiedy uczestnicy mogli dzielić się swoimi uwagami, żadna z osób biorących udział w eksperymencie nie zgłaszała problemów z tym związanych, zabrakło systematycznej oceny poziomu trudności oceny dwóch objawów jednocześnie. W przyszłych badaniach warto uwzględnić wprowadzenie kwestionariusza, w którym uczestnicy mogliby ocenić trudność raportowania dwóch symptomów w skali numerycznej lub VAS oraz dodać obiektywne miary, które mogą być wskaźnikiem uwagi np. „eye-tracking”. Jednocześnie w przeprowadzonym eksperymencie, brak uwag uczestników dotyczących jakichkolwiek trudności w jednoczesnej ocenie bólu i parestezji mógł wynikać z faktu, że zgodnie z trajektorią nasilenia objawów zobrazowaną na [Rycinie 3](#), ból narastał w pierwszej części trwania bodźca i dość szybko stabilizował się na określonym poziomie, natomiast parestezje pojawiały się i narastały w dalszej części trwania ucisku. W związku z tym po ocenie nasilenia bólu uczestnicy mogli z większą łatwością monitorować zmiany w obrębie odczuć parestezji.

Drugim ograniczeniem badania jest brak oceny oczekiwań dotyczących spodziewanych objawów w drugiej części eksperymentu II. Choć oczekiwania pełnią kluczową rolę w generowaniu efektu placebo i nocebo, odstąpiono od ich oceny z kilku powodów. Po pierwsze, manipulacja eksperymentalna (sugestia słowna) skonstruowana była w taki sposób, że w trakcie przydzielania do jednej z grup badawczych (placebo, nocebo, kontrolna) podczas przerwy pomiędzy sesjami, uczestnicy informowani byli, że zostali przydzieleni do grupy odpowiednio ze: zmniejszonym, zwiększonym lub takim samym uciskiem w drugiej części eksperymentu. W celu zwiększenia siły sugestii badacz podkreślał również, że zgodnie z naszymi obserwacjami z dotychczasowych badań, będą czuć odpowiednio mniejszy, większy lub taki sam ból jak w pierwszej części badania. Informacja ta była wyraźnie akcentowana, zarówno słownie jak i poprzez wyświetlenie odpowiedniego komunikatu na ekranie monitora przed rozpoczęciem drugiej części, ponieważ była kluczowa do wywołania efektu placebo/nocebo. W ocenie autora, po kilkukrotnym podkreśleniu oczekiwanych zmian w poziomie odczuwania bólu w drugiej części badania, zapytanie uczestników o spodziewane odczucia mogłoby wzbudzić wątpliwości odnośnie do rzeczywistego celu eksperymentu. Po drugie, w celu odpowiedzi na pytanie o możliwe wystąpienie generalizacji reakcji efektu placebo/nocebo, kluczowe było ukierunkowanie sugestii tylko na jeden objaw (ból). W związku z tym, pytanie o spodziewane zmiany w nasileniu parestezji również mogłoby wzbudzić wątpliwości uczestników, którzy do tej pory nie słyszeli komunikatów dotyczących zmian w obrębie tego objawu.

Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym z powodzeniem wywołano hiperalgezę nocebo przy pomocy sugestii słownej, obserwując jednocześnie zgeneralizowanie się efektu nocebo na inny objaw (parestezje). Niestety zastosowanie sugestii w kierunku obniżenia spodziewanych odczuć bólowych nie wywołało spodziewanych rezultatów, w związku z czym niemożliwe było zaobserwowanie generalizacji wspomnianego efektu. Być może zastosowanie

warunkowania klasycznego w połączeniu z sugestią werbalną przy wykorzystaniu opisywanego modelu pozwoliłoby wywołać efekt hipoalgezji oraz ocenić jej potencjał na generalizowanie się na parestezje. Literatura jasno wskazuje, że warunkowanie klasyczne w połączeniu z sugestią słowną wykazuje większy potencjał w indukowaniu zarówno hipoalgezji placebo jak i hiperalgezji nocebo w porównaniu z samym warunkowaniem oraz samą sugestią [117].

Biorąc pod uwagę fakt, że zjawisko generalizacji jest bezpośrednio powiązane z procesami uczenia się, interesujące wydaje się również przeprowadzenie badań, w których ocenie poddana zostałaby możliwość zaobserwowania generalizacji reakcji wspomnianych efektów, wywołanych przy pomocy innych mechanizmów uczenia się, takich jak warunkowanie sprawcze lub uczenie się przez obserwację.

Pogłębienie wiedzy, dotyczącej mechanizmów efektu placebo i nocebo w kontekście bólu oraz ich potencjalnej generalizacji na inne objawy przyczyniłaby się do zrozumienia, w jakim stopniu ból oraz towarzyszące mu inne objawy są podatne na modulację za pomocą mechanizmów psychologicznych oraz mogłyby stanowić ważną wskazówkę dla klinicystów w kontekście oceny objawów wywołanych różnymi stanami chorobowymi.

6. WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonych eksperymentów pozwalają na sformułowanie następujących wniosków, które zostały pogrupowane według dwóch etapów badania (Eksperyment I oraz II).

Eksperyment I:

1. Zaprojektowany model eksperymentalny umożliwił skuteczne wywołanie dwóch odrębnych objawów: bólu w miejscu aplikacji bodźca uciskowego oraz parestezji zlokalizowanych dystalnie. Oznacza to, że mankiet ciśnieniomierza podłączony do komputerowo sterowanego urządzenia stanowi efektywne narzędzie do indukcji obu objawów jednocześnie.
2. Oceny objawów rejestrowane w czasie rzeczywistym za pomocą skali CoVAS charakteryzowały się umiarkowaną do wysokiej rzetelnością, co zostało potwierdzone wartościami współczynników ICC mieszczącymi się w przedziale od 0.52 do 0.90. Wskazuje to na powtarzalność reakcji uczestników na aplikowane bodźce o tych samych parametrach.
3. Analizy wykazały, że intensywność bólu rosła wraz ze wzrostem ciśnienia, niezależnie od czasu trwania bodźca. W przypadku parestezji tendencja była odwrotna – objawy nasilały się wraz z wydłużaniem czasu trwania stymulacji, lecz nie były istotnie zależne od poziomu ciśnienia. Wskazuje to na zróżnicowaną mechanikę powstawania obu objawów.
4. Oceny dokonywane po zakończeniu bodźca (na skali VAS) były istotnie wyższe niż oceny w czasie rzeczywistym (CoVAS), choć pomiędzy tymi metodami istniała silna korelacja. Wyniki te sugerują, że pomiary retrospektywne, zwłaszcza w kontekście objawów o nasileniu zmieniającym się w czasie (jak parestezje), mogą przeszacowywać intensywność doświadczanych objawów.

5. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy obwodem ramienia a intensywnością odczuwanego bólu i parestezji. Parametr ten nie wpływał na ocenę objawów uczestników, co sugeruje, że był neutralny wobec skuteczności stymulacji.

Eksperyment II:

1. Sugestia nocebo skutecznie wywołała hiperalgezę – w tej grupie zaobserwowano istotny wzrost poziomu bólu. W przypadku sugestii placebo nie stwierdzono istotnego spadku bólu, co oznacza, że hipoalgezia nie została wywołana w sposób skuteczny.
2. Efekt nocebo był wyraźniejszy niż efekt placebo – tylko w grupie nocebo odnotowano istotny wzrost bólu i parestezji, podczas gdy w grupie placebo zmiany nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Może to wskazywać na większą podatność na negatywną niż pozytywną sugestię słowną.
3. Efekt nocebo uległ generalizacji – mimo że sugestia odnosiła się wyłącznie do bólu, uczestnicy tej grupy raportowali również istotny wzrost parestezji. W grupie placebo nie udało się skutecznie wywołać hipoalgezii, co uniemożliwia ocenę, czy taki efekt mógłby ulec generalizacji reakcji.
4. Efekt generalizacji zaobserwowano wyłącznie w grupie nocebo. W związku z tym nie sposób udzielić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, który z efektów – placebo czy nocebo – wykazuje większą podatność na generalizację.
5. Wyniki analizy SCR wykazały ogólny efekt fazy – poziom przewodnictwa skórniego wzrósł w drugiej sesji, jednak efekt ten nie różnicował się istotnie pomiędzy grupami. Oznacza to, że SCR nie odzwierciedlało w pełni obserwowanych efektów behawioralnych, co może wskazywać na ograniczoną czułość tej metody w zastosowanym paradygmacie.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Adamczyk WM, Buglewicz E, Szikszay TM, Luedtke K, Bąbel P. Reward for Pain: Hyperalgesia and Allodynia Induced by Operant Conditioning: Systematic Review and Meta-Analysis. 2019.
- [2] Adamczyk WM, Ramu V, Jackson C, Schulze G, Goldschneider KR, Kashikar-Zuck S, King CD, Coghill RC. Radiation of pain: psychophysical evidence for a population coding mechanism in humans. *PAIN* 2024;10.1097/j.pain.0000000000003474.
- [3] Adamczyk WM, Wiercioch-Kuzianik K, Bajcar EA, Bąbel P. Rewarded placebo analgesia: A new mechanism of placebo effects based on operant conditioning. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 2019;23:923–935.
- [4] Alphs L, Benedetti F, Fleischhacker WW, Kane JM. Placebo-related effects in clinical trials in schizophrenia: what is driving this phenomenon and what can be done to minimize it? *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1003–1014.
- [5] Anderson CJ. Central Limit Theorem. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2010. pp. 1–2. doi:10.1002/9780470479216.corpsy0160.
- [6] Aslaksen P, Lyby P. Fear of pain potentiates nocebo hyperalgesia. *Journal of Pain Research* 2015;8:703.
- [7] Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neuroscience letters* 2012;520:140–148.
- [8] Bąbel P, Bajcar E, Świder K, Wiercioch K, Adamczyk W, Bąbel P, Bajcar E, Świder K, Wiercioch K. Znieczulający kontekst: wpływ placebo na doświadczanie bólu - aspekt psychologiczny. *Ethos* 2017;30.
- [9] Bajcar EA, Adamczyk WM, Wiercioch-Kuzianik K, Bąbel P. Nocebo hyperalgesia can be induced by classical conditioning without involvement of expectancy. *PLoS ONE* 2020;15:1–20.
- [10] Bajcar EA, Babel P. How does observational learning produce placebo effects? A model integrating research findings. *Frontiers in Psychology* 2018;9:1–8.
- [11] Bandura A. Social foundations of thought and action: A social cognitive theory. Englewood Cliffs, NJ, US: Prentice-Hall, Inc, 1986.
- [12] Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol* 2013;74:630–636.
- [13] Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, Levy RM, Hunter CW. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine* 2019;20:S2–S12.
- [14] Benedetti F. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology* 1997;52:109–125.
- [15] Benedetti F, Amanzio M. The placebo response: How words and rituals change the patient's brain. *Patient Education and Counseling* 2011;84:413–419.
- [16] Benedetti F, Durando J, Giudetti L, Pampallona A, Vighetti S. High-altitude headache: the effects of real vs sham oxygen administration. *Pain* 2015;156:2326–2336.
- [17] Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M eds. Placebo. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014 doi:10.1007/978-3-662-44519-8.
- [18] Benedetti F, Maggi G, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I, Vighetti S, Pollo A. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment* 2003;6.
- [19] Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and

- unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience* 2003;23:4315–4323.
- [20] Beran R. Paraesthesia and peripheral neuropathy. *Aust Fam Physician* 2015;44:92–95.
 - [21] Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Curr Pain Headache Rep* 2006;10:167–178.
 - [22] Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135–160.
 - [23] Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Reports* 2017;2:1–9.
 - [24] Blythe JS, Thomaidou MA, Peerdeman KJ, Van Laarhoven AIM, Van Schothorst MME, Veldhuijzen DS, Evers AWM. Placebo effects on cutaneous pain and itch: a systematic review and meta-analysis of experimental results and methodology. *Pain* 2023;164:1181–1199.
 - [25] Botvinik-Nezer R, Petre B, Ceko M, Lindquist MA, Friedman NP, Wager TD. Placebo treatment affects brain systems related to affective and cognitive processes, but not nociceptive pain. *Nat Commun* 2024;15:6017.
 - [26] Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, Roth WT, Dawson ME, Fillion DL. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 2012;49:1017–1034.
 - [27] Breimhorst M, Sandrock S, Fechir M, Hausenblas N, Geber C, Birklein F. Do intensity ratings and skin conductance responses reliably discriminate between different stimulus intensities in experimentally induced pain? *Journal of Pain* 2011;12:61–70.
 - [28] Brown HA, Pont ME. Disease of lumbar discs. Ten years of surgical treatment. *J Neurosurg* 1963;20:410–417.
 - [29] Brown WA. The placebo effect in clinical practice. New York: Oxford University Press, 2013.
 - [30] Caliandro P, La Torre G, Aprile I, Pazzaglia C, Commodari I, Tonali P, Padua L. Distribution of paresthesias in Carpal Tunnel Syndrome reflects the degree of nerve damage at wrist. *Clin Neurophysiol* 2006;117:228–231.
 - [31] Camerone EM, Tosi G, Romano D. The role of pain expectancy and its confidence in placebo hypoalgesia and nocebo hyperalgesia. *Pain* 2025.
 - [32] Carlino E, Guerra G, Piedimonte A. Placebo effects: From pain to motor performance. *Neuroscience Letters* 2016;632:224–230.
 - [33] Cohen J. CHAPTER 2 - The t Test for Means. In: Cohen J, editor. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press, 1977. pp. 19–74. doi:10.1016/B978-0-12-179060-8.50007-4.
 - [34] Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014;348:f7656–f7656.
 - [35] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382:554–561.
 - [36] Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154:511–514.
 - [37] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson’s disease. *The Lancet Neurology* 2004;3:679–684.
 - [38] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
 - [39] Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: A learning perspective.

- Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 2011;366:1859–1869.
- [40] Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Current opinion in psychiatry* 2011;24:149–55.
 - [41] Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136:211–218.
 - [42] Cox M, Foster K, Chong I, Jenny EB. Response Generalization. *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Springer US, 2011. pp. 1255–1256.
 - [43] Cummins TM, Kucharczyk MM, Graven-Nielsen T, Bannister K. Activation of the descending pain modulatory system using cuff pressure algometry: Back translation from man to rat. *European Journal of Pain* 2020;24:1330–1338.
 - [44] Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, Wenger NS. The relationship of nausea and dyspnea to pain in seriously ill patients. *Pain* 1997;71:149–156.
 - [45] Dodd S, Schacht A, Kelen K, Dueñas H, Reed VA, Williams LJ, Quirk FH, Malhi GS, Berk M. Nocebo effects in the treatment of major depression: results from an individual study participant-level meta-analysis of the placebo arm of duloxetine clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2015;76:702–711.
 - [46] Dougherty DM, Lewis P. Stimulus generalization, discrimination learning, and peak shift in horses. *J Exp Anal Behav* 1991;56:97–104.
 - [47] Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res* 2016;9:457–467.
 - [48] Dymond S, Dunsmoor JE, Vervliet B, Roche B, Hermans D. Fear Generalization in Humans: Systematic Review and Implications for Anxiety Disorder Research. *Behavior Therapy* 2015.
 - [49] Elhassan B, Steinmann SP. Entrapment neuropathy of the ulnar nerve. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:672–681.
 - [50] Ernst AJ, Engberg L, Thomas DR. On the form of stimulus generalization curves for visual intensity. *J Exp Anal Behav* 1971;16:177–180.
 - [51] Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, Bingel U, Büchel C, Carvalho C, Colagiuri B, Crum AJ, Enck P, Gaab J, Geers AL, Howick J, Jensen KB, Kirsch I, Meissner K, Napadow V, Peerdeman KJ, Raz A, Rief W, Vase L, Wager TD, Wampold BE, Weimer K, Wiech K, Kaptchuk TJ, Klinger R, Kelley JM. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2018;87:204–210.
 - [52] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015;14:162–173.
 - [53] Fiocchi FR, Dijkhuizen S, Koekkoek SKE, De Zeeuw CI, Boele HJ. Stimulus Generalization in Mice during Pavlovian Eyeblick Conditioning. *eNeuro* 2022;9:ENEURO.0400-21.2022.
 - [54] Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F, Pagnini F. Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. *BMJ Open* 2023;13:e077243.
 - [55] Garcia R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learn Mem* 2017;24:462–471.
 - [56] Geng B, Yoshida K, Jensen W. Impacts of selected stimulation patterns on the perception threshold in electrocutaneous stimulation. *J NeuroEngineering Rehabil* 2011;8:9.
 - [57] Geuter S, Gamer M, Onat S, Büchel C. Parametric trial-by-trial prediction of pain by easily

- available physiological measures. *Pain* 2014;155:994–1001.
- [58] Gouverneur P, Li F, Adamczyk WM, Szikszay TM, Luedtke K, Grzegorzec M. Comparison of Feature Extraction Methods for Physiological Signals for Heat-Based Pain Recognition. *Sensors* 2021;21:4838.
 - [59] Graven-Nielsen T, Vaegter HB, Finocchietti S, Handberg G, Arendt-Nielsen L. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. *Pain* 2015;156:2193–2202.
 - [60] Guo J-Y, Yuan X-Y, Sui F, Zhang W-C, Wang J-Y, Luo F, Luo J. Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology* 2011;217:83–90.
 - [61] Guttman N, Kalish HI. Discriminability and stimulus generalization. *J Exp Psychol* 1956;51:79–88.
 - [62] Han SE, Boland RA, Krishnan AV, Vucic S, Lin CS-Y, Kiernan MC. Changes in human sensory axonal excitability induced by an ischaemic insult. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:2054–2063.
 - [63] Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews* 1993;73:639–671.
 - [64] Herrnstein RJ. Placebo Effect in the Rat. *Science* 1962;138:677–678.
 - [65] Hird EJ, Diederer K, Leucht S, Jensen KB, McGuire P. The Placebo Effect in Psychosis: Why It Matters and How to Measure It. *Biological Psychiatry Global Open Science* 2023;3:605–613.
 - [66] Honig WK, Urcuioli PJ. The legacy of Guttman and Kalish (1956): Twenty-five years of research on stimulus generalization. *J Exp Anal Behav* 1981;36:405–445.
 - [67] Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;2010.
 - [68] Hughes JW. Stimulus Generalization. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York, 2011. pp. 2387–2387. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_2118.
 - [69] Hunter T, Siess F, Colloca L. Socially induced placebo analgesia: A comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation: Social learning, empathy and placebo analgesia. *EJP* 2014;18:914–922.
 - [70] Jensen K, Andersen HØ, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* 1986;25:313–323.
 - [71] Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X, Kirsch I, Ingvar M, Gollub RL, Kong J. A neural mechanism for nonconscious activation of conditioned placebo and nocebo responses. *Cerebral Cortex* 2015;25:3903–3910.
 - [72] Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, Gollub RL, Ingvar M, Kong J. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109:15959–15964.
 - [73] Jespersen A, Dreyer L, Kendall S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Danneskiold-Samsoe B. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. *Pain* 2007;131:57–62.
 - [74] Jones MP, Holtmann G. Placebo effects in functional dyspepsia: Causes and implications for clinical trials. *Neurogastroenterol Motil* 2023;35:e14527.
 - [75] Kahneman D, Fredrickson BL, Schreiber CA, Redelmeier DA. When More Pain Is Preferred to Less: Adding a Better End. *Psychological Science* 1993;4:401–405.

- [76] Kampermann L, Tinnermann A, Büchel C. Generalization of placebo pain relief. *Pain* 2021;162:1781–1789.
- [77] Kazdin AE. *Behavior Modification in Applied Settings*. 7th ed. Wadsworth/ Thomson Learning, 2012.
- [78] Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: A robust and objective phenomenon. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119:1375–1381.
- [79] Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Frontiers in Psychiatry* 2019;10:407.
- [80] Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 2007;128:31–39.
- [81] Koban L, Kusko D, Wager TD. Generalization of learned pain modulation depends on explicit learning. *Acta Psychologica* 2018;184:75–84.
- [82] Kold S, Graven-Nielsen T. Modulation of central pain mechanisms using high-definition transcranial direct current stimulation: A double-blind, sham-controlled study. *European Journal of Pain* 2023;27:303–315.
- [83] Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, LaViolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on the Neural Mechanisms of Hyperalgesic Nocebo Effect. *Journal of Neuroscience* 2008;28:13354–13362.
- [84] Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey H-Y, Tan Y, Rosen B, Smoller JW, Kaptchuk TJ, Gollub RL. Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain* 2013;154:459–467.
- [85] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15:155–163.
- [86] Krimmel SR, Zanos P, Georgiou P, Colloca L, Gould TD. Classical conditioning of antidepressant placebo effects in mice. *Psychopharmacology* 2020;237:93–102.
- [87] Kvistgaard Olsen J, Fener DK, Waehrens EE, Wulf Christensen A, Jespersen A, Danneskiold-Samsøe B, Bartels EM. Reliability of Pain Measurements Using Computerized Cuff Algometry: A DoloCuff Reliability and Agreement Study. *Pain Pract* 2017;17:708–717.
- [88] Lee I-S, Jung W-M, Lee Y-S, Wallraven C, Chae Y. Operant and classical learning principles underlying mind–body interaction in pain modulation: a pilot fMRI study. *Sci Rep* 2021;11:1663.
- [89] Lewin GR, Moshourab R. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol* 2004;61:30–44.
- [90] Lindskou TA, Christensen SW, Graven-Nielsen T. Cuff Algometry for Estimation of Hyperalgesia and Pain Summation. *Pain Med* 2017;18:468–476.
- [91] Liu C, Chen L, Yu R. Category-based generalization of placebo and nocebo effects. *Acta Psychologica* 2019;199.
- [92] Loggia ML, Juneau M, Bushnell MC. Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain* 2011;152:592–598.
- [93] Lovaas OI. *Teaching Developmentally Disabled Children: The Me Book*. Austin: Pro-ed, 1981.
- [94] Ludwig TD, Geller ES. Improving the Driving Practices of Pizza Deliverers: Response Generalization and Moderating Effects of Driving History. *Journal of Applied Behavior Analysis* 1991;24:31–44.

- [95] Luebke L, Gouverneur P, Szikszay TM, Adamczyk WM, Luedtke K, Grzegorzek M. Objective Measurement of Subjective Pain Perception with Autonomic Body Reactions in Healthy Subjects and Chronic Back Pain Patients: An Experimental Heat Pain Study. *Sensors* 2023;23:8231.
- [96] Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain--an ERP study. *Pain* 2011;152:2405–2412.
- [97] Maan ME, Cummings ME. Poison Frog Colors Are Honest Signals of Toxicity, Particularly for Bird Predators. *The American Naturalist* 2012;179:E1–E14.
- [98] Maeda Y, Kettner N, Kim J, Kim H, Cina S, Malatesta C, Gerber J, McManus C, Libby A, Mezzacappa P, Mawla I, Morse LR, Audette J, Napadow V. Primary somatosensory/motor cortical thickness distinguishes paresthesia-dominant from pain-dominant carpal tunnel syndrome. *PAIN* 2016;157:1085.
- [99] McNeil DW, Rainwater AJ. Development of the fear of pain questionnaire - III. *Journal of Behavioral Medicine* 1998;21:389–410.
- [100] Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, Kumar A, Schulzer M, Stoessl AJ, Honey CR. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2006;21:1457–1461.
- [101] Meulders A, Franssen M, Fonteyne R, Vlaeyen JWS. Acquisition and extinction of operant pain-related avoidance behavior using a 3 degrees-of-freedom robotic arm. 2016.
- [102] Meulders A, Jans A, Vlaeyen JWS. Differences in pain-related fear acquisition and generalization: An experimental study comparing patients with fibromyalgia and healthy controls. *Pain* 2015;156:108–122.
- [103] Meulders A, Vandael K, Vlaeyen JWS. Generalization of Pain-Related Fear Based on Conceptual Knowledge. *Behavior Therapy* 2017;48:295–310.
- [104] Meulders A, Vlaeyen JW. The effect of differential spatiotopic information on the acquisition and generalization of fear of movement-related pain. *PeerJ* 2019;2019:1–24.
- [105] Meulders A, Vlaeyen JWS. The acquisition and generalization of cued and contextual pain-related fear: An experimental study using a voluntary movement paradigm. *Pain* 2013;154:272–282.
- [106] Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain* 2018;159:699–711.
- [107] Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:82–86.
- [108] Mogyoros I, Bostock H, Burke D. Mechanisms of paresthesias arising from healthy axons. *Muscle Nerve* 2000;23:310–320.
- [109] Mohan A, Baskaradas A, Solan M, Magnussen P. Pain and paraesthesia produced by silicone ring and pneumatic tourniquets. *J Hand Surg Eur Vol* 2011;36:215–218.
- [110] Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain* 1997;72:107–113.
- [111] Musial F, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007;13:3425–3429.
- [112] Nickel MM, May ES, Tiemann L, Postorino M, Dinh ST, Ploner M. Autonomic responses to tonic pain are more closely related to stimulus intensity than to pain intensity. *Pain* 2017;158:2129–2136.
- [113] Pavlov (1927) PI. Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the

- cerebral cortex. *Ann Neurosci* 2010;17:136–141.
- [114] Pavlov IP. Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals. New York, NY, US: Liverwright Publishing Corporation, 1928.
 - [115] Pearce JM. A model for stimulus generalization in Pavlovian conditioning. *Psychological review* 1987;94:61.
 - [116] Peirce J, Gray JR, Simpson S, MacAskill M, Höchenberger R, Sogo H, Kastman E, Lindeløv JK. PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behav Res Methods* 2019;51:195–203.
 - [117] Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L, Amanzio M, Price DD, Jensen TS, Vase L. The magnitude of placebo effects in pain: A meta-analysis. *Pain* 2014;155:1426–1434.
 - [118] Piercy MA, Sramek JJ, Kurtz NM, Cutler NR. Placebo response in anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 1996;30:1013–1019.
 - [119] Polianskis R, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Computer-controlled pneumatic pressure algometry--a new technique for quantitative sensory testing. *Eur J Pain* 2001;5:267–277.
 - [120] Polianskis R, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Pressure-pain function in desensitized and hypersensitized muscle and skin assessed by cuff algometry. *The Journal of Pain* 2002;3:28–37.
 - [121] Polianskis R, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Spatial and temporal aspects of deep tissue pain assessed by cuff algometry. *Pain* 2002;100:19–26.
 - [122] Pollo A, Carlino E, Benedetti F. The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue. *European Journal of Neuroscience* 2008;28:379–388.
 - [123] Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, Bergamasco B, Benedetti F. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *NeuroReport* 2002;13:1383–1386.
 - [124] Reeve SA, Reeve KF, Townsend DB, Poulson CL. Establishing a Generalized Repertoire of Helping Behavior in Children With Autism. *Journal of Applied Behavior Analysis* 2007;40:123–136.
 - [125] Rescorla RA. Stimulus generalization: some predictions from a model of Pavlovian conditioning. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1976;2:88–96.
 - [126] Ropper AH. Ischemic Compression Paresthesias in Guillain-Barre Syndrome. *Archives of Neurology* 1991;48:1261–1262.
 - [127] Rubanets D, Badzińska J, Kłosowska J, Bąbel P, Bajcar EA. Pain Rating is Worth a Thousand Words: Nocebo Hyperalgesia Induced by Verbal Modeling Prevails Over the Effects of Symbolic Modeling and Verbal Suggestion. *The Journal of Pain* 2024;25:104442.
 - [128] Sarlani E, Farooq N, Greenspan JD. Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range. *Pain* 2003;106:9–18.
 - [129] Scheuren PS, Bösch S, Rosner J, Allmendinger F, Kramer JLK, Curt A, Hubli M. Priming of the autonomic nervous system after an experimental human pain model. *Journal of Neurophysiology* 2023;130:436–446.
 - [130] Shapiro AK. A Historic and Heuristic Definition of the Placebo. *Psychiatry* 1964;27:52–58.
 - [131] Shepard RN. Toward a Universal Law of Generalization for Psychological Science. 1987 doi:10.1126/science.3629243.
 - [132] Shepard RN, Miller DGA, Logan FA, Garvey WD, Holland JG, Glaser H. Stimulus and response generalization: a stochastic model relating generalization to distance in psychological space. 1957.

- [133] Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological Momentary Assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:1–32.
- [134] Shih Y-W, Tsai H-Y, Lin F-S, Lin Y-H, Chiang C-Y, Lu Z-L, Tseng M-T. Effects of Positive and Negative Expectations on Human Pain Perception Engage Separate But Interrelated and Dependently Regulated Cerebral Mechanisms. *J Neurosci* 2019;39:1261–1274.
- [135] Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420–428.
- [136] Skinner BF. *Science and human behavior*. Simon and Schuster, 1965.
- [137] Skinner BF. *The behavior of organisms: an experimental analysis*. Oxford, England: Appleton-Century, 1938.
- [138] Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143–149.
- [139] Sonawalla SB, Rosenbaum JF. Placebo response in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:105–113.
- [140] Spille L, Fendel JC, Seuling PD, Göritz AS, Schmidt S. Open-label placebos—a systematic review and meta-analysis of experimental studies with non-clinical samples. *Sci Rep* 2023;13:3640.
- [141] Stewart I, McElwee J, Ming S. Language Generativity, Response Generalization, and Derived Relational Responding. *Analysis Verbal Behav* 2013;29:137–155.
- [142] Świder K, Bąbel P. The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013;154:1312–1317.
- [143] Szikszay TM, Adamczyk WM, Lévénéz JLM, Gouverneur P, Luedtke K. Temporal properties of pain contrast enhancement using repetitive stimulation. *Eur J Pain* 2022;26:1437–1447.
- [144] Taylor DJ, McGillis SLB, Greenspan JD. Body site variation of heat pain sensitivity. *Somatosensory & Motor Research* 1993;10:455–465.
- [145] Thomaidou MA, Peerdeman KJ, Koppeschaar MI, Evers AWM, Veldhuijzen DS. How Negative Experience Influences the Brain: A Comprehensive Review of the Neurobiological Underpinnings of Nocebo Hyperalgesia. *Front Neurosci* 2021;15:652552.
- [146] Thorndike EL. The law of effect. *The American Journal of Psychology* 1927;39:212–222.
- [147] Tihanyi BT, Ferentzi E, Beissner F, Köteles F. The neuropsychophysiology of tingling. *Consciousness and Cognition* 2018;58:97–110.
- [148] Timothy Walsh B, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association* 2002;287:1840–1847.
- [149] Tu Y, Wilson G, Camprodon J, Dougherty DD, Vangel M, Benedetti F, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Kong J. Manipulating placebo analgesia and nocebo hyperalgesia by changing brain excitability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2101273118.
- [150] Tu Y, Zhang L, Kong J. Placebo and nocebo effects: from observation to harnessing and clinical application. *Transl Psychiatry* 2022;12:1–9.
- [151] van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Neuropathic Pain: Challenges and Opportunities. *Front Pain Res (Lausanne)* 2020;1:1.
- [152] Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Vestibular migraine: an update. *Curr Opin Neurol* 2024;37:252–263.
- [153] Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990;43:121–128.

- [154] Walter SD, Eliasziw M, Donner A. Sample size and optimal designs for reliability studies. *Stat Med* 1998;17:101–110.
- [155] Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res* 2005;19:231–240.
- [156] Weng L, Peerdeman KJ, Della Porta D, Van Laarhoven AIM, Evers AWM. Can placebo and nocebo effects generalize within pain modalities and across somatosensory sensations? *Pain* 2022;163:548–559.
- [157] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Michael Franklin C, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, John Reynolds W, Romano TJ, Jon Russell I, Sheon RP. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 1990;33:160–172.
- [158] Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med* 2018;33:1058–1069.
- [159] Zhang W, Luo J. The transferable placebo effect from pain to emotion: Changes in behavior and EEG activity. *Psychophysiology* 2009;46:626–634.
- [160] Zhang W, Qin S, Guo J, Luo J. A follow-up fMRI study of a transferable placebo anxiolytic effect: fMRI study of placebo anxiolytic effect. *Psychophysiology* 2011;48:1119–1128.
- [161] Zunhammer M, Spisák T, Wager TD, Bingel U, The Placebo Imaging Consortium, Atlas L, Benedetti F, Büchel C, Choi JC, Colloca L, Duzzi D, Eippert F, Ellingsen D-M, Elsenbruch S, Geuter S, Kaptchuk TJ, Kessner SS, Kirsch I, Kong J, Lamm C, Leknes S, Lui F, Müllner-Huber A, Porro CA, Rütgen M, Schenk LA, Schmid J, Theysohn N, Tracey I, Wrobel N, Zeidan F. Meta-analysis of neural systems underlying placebo analgesia from individual participant fMRI data. *Nat Commun* 2021;12:1391.

8. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i psychologiczna uczestników eksperymentu I.....	48
Tabela 2. Średnie i odchylenia standardowe dla parestezji, bólu i przewodnictwa skórniego ze wszystkich warunków (eksperyment I).....	49
Tabela 3. Wskaźniki rzetelności pomiarów dla bólu, parestezji i przewodnictwa skórniego ...	54
Tabela 4. Wyniki korelacji <i>pomiędzy</i> CoVAS (pomiar w czasie rzeczywistym) a ogólnymi ocenami parestezji i bólu.....	55
Tabela 5. Zależność między obwodem ramienia a ogólną średnią objawów – analiza korelacyjna	56
Tabela 6. Średnie i odchylenia standardowe wartości bólu, parestezji i przewodnictwa skórniego dla wszystkich grup (eksperyment II)	60
Tabela 7. Charakterystyka demograficzna oraz psychologiczna uczestników z podziałem na grupy (eksperyment II).....	61

9. WYKAZ RYCIN

Ryc. 1 Wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących efektu placebo i nocebo w wyszukiwarce PubMed z dnia 27.02.2025 r.....	10
Ryc. 2 Graficzne zobrazowanie różnic pomiędzy generalizacją bodźca (lewa strona) a generalizacją reakcji (prawa strona).....	18
Ryc. 3 Wizualizacja trajektorii uśrednionych wyników pomiarów głównych zmiennych, mierzonych w czasie rzeczywistym.	50
Ryc. 4 Efekty główne i interakcji.	52
Ryc. 5 Wykresy Blanda-Altmana..	57
Ryc. 6 Schemat przebiegu badania zgodnie z wytycznymi CONSORT.	59
Ryc. 7 Interakcja czynników „grupa” × „faza” w odniesieniu do pomiaru bólu..	63
Ryc. 8 Wykres słupkowy obrazujący różnice w odczuwaniu Bólu w każdej z grup.	64
Ryc. 9 Wykres typu forest plot przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej Ból.	65
Ryc. 10 Interakcja czynników „grupa” × „faza” w odniesieniu do pomiaru parestezji.	66
Ryc. 11 Wykres słupkowy obrazujący różnice w odczuwaniu Parestezji w każdej z grup.....	67
Ryc. 12 Wykres typu forest plot przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej Parestezje.	68
Ryc. 13 Interakcja czynników „grupa” × „faza” w odniesieniu do pomiaru SCR.....	69
Ryc. 14 Wykres słupkowy obrazujący różnice dla wartości zmiennej SCR w każdej z grup..	70
Ryc. 15 Wykres typu forest plot przedstawiający różnice średnich zmian (Post – Pre) pomiędzy grupami dla zmiennej SCR	71

10. ANEKS

Załącznik nr 1

Kwestionariusz przesiewowy

Zadaj osobie badanej wszystkie pytania, wpisując „X” w kolumnie TAK lub NIE.

Nr.	Pytania	Tak	Nie
1	Czy w tym momencie odczuwa Pan/i jakikolwiek ból?		
2	Czy w trakcie ostatniego miesiąca odczuwał/a Pan/i ból w niedominującej kończynie górnej, który trwał dłużej niż 24h?		
3	Czy cierpiał/a Pan/i w przeszłości na przewlekły ból? Przewlekły ból trwa zwykle dłużej niż 3 miesiące bez przerwy.		
4	Proszę przypomnieć sobie, kiedy ostatnio był/a Pan/i poddany/a pomiarowi ciśnienia tętniczego krwi (pomiar z mankietem). Czy zaobserwował/a Pan/i u siebie coś niepokojącego pod wpływem tego pomiaru? Jeśli tak, co? _____		
5	Czy cierpi Pan/i na jakąkolwiek chorobę układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego lub zaburzenia o charakterze psychicznym?		
6	Czy cierpi Pan/i na jakąkolwiek chorobę, która wymaga systematycznego zażywania leków? Jeśli tak, jaką? _____		
7	Czy pierwszy bodziec uciskowy wywołał jakieś reakcje niepożądane? Jeśli tak, jakie: _____ _____		

Nr. rejestracyjny osoby badanej _____

Załącznik nr 2

<https://forms.gle/NuHH1ZG31pGM63mf8>



GEN4_kwestionariusz rekrutacyjny

Dziękujemy za zainteresowanie naszym badaniem. Celem eksperymentu jest ocena nasilenia objawów przy zastosowaniu różnych parametrów ucisku mankietem ciśnieniomierza. W badaniu mogą wziąć udział tylko osoby zdrowe w wieku 18-35 lat. Badanie potrwa około 90 minut i jest całkowicie bezpieczne. Za udział w badaniu, badany otrzyma wynagrodzenie w wysokości 90 zł brutto

[Zaloguj się w Google](#), aby zapisać postępy. [Więcej informacji](#)

Dalej

Wyczyść formularz

Proszę odpowiedzieć na poniższe pytania

Adres email *

Tvoja odpowiedź

Proszę podać wiek *

Tvoja odpowiedź

Proszę podać imię i nazwisko *

Tvoja odpowiedź

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Płeć *

- ☐ Kobieta
- ☐ Mężczyzna
- ☐ Inna

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Czy jest Pani w ciąży? *

- ☐ Tak
- ☐ Nie
- ☐ Nie wiem

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Pytania szczegółowe

Prosimy odpowiedzieć na poniższe pytania. Pozwoli nam to ocenić, czy istnieją przeciwwskazania do wzięcia udziału w badaniu. Udzielenie odpowiedzi niezgodnych z prawdą może skutkować zakwalifikowaniem Pana/i do badania pomimo istnienia przeciwwskazań medycznych i wiązać się z niebezpieczeństwem dla Pana/i zdrowia lub życia.

W ciągu ostatniego miesiąca odczuwałem/am w niedominującej kończynie górnej ból, który trwał dłużej niż 24 godziny *

- ☐ Tak
- ☐ Nie

W przeszłości doświadczałem/am lub wciąż doświadczam bólu przewlekłego (ból trwający > 3 miesięcy) w dowolnej części ciała *

- ☐ Tak
- ☐ Nie

Źle toleruję ucisk na przedramieniu podczas mierzenia ciśnienia krwi *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zmiany skórne w obrębie niedominującej kończyny górnej *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zmiany skórne w obrębie niedominującej kończyny górnej *

☐ Tak

☐ Nie

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Cierpię na choroby lub dysfunkcje w obrębie kończyny górnej (np. urazy, infekcje, przebyte operacje, zespół cieśni nadgarstka; stany związane z obrzękami lub zmianami zapalnymi, choroba Reynaud'a, neuropatie obwodowe itp.) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną chorobę lub zaburzenie natury neurologicznej (np. padaczka, stwardnienie rozsiane) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną chorobę lub zaburzenie układu sercowo - naczyniowego (np. wady serca, migotanie przedsionków) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną chorobę lub zaburzenia metaboliczne (np. cukrzyca, zaburzenia czynności tarczycy) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną chorobę lub zaburzenie natury psychicznej (np. depresja, schizofrenia) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną chorobę naczyń obwodowych (np. przewlekła niewydolność żylna, ch. Buergera, PAD, miażdżyca, z. Takayasu) *

☐ Tak

☐ Nie

Cierpię na choroby (stany) związane z zaburzeniami krzepnięcia krwi (np. skazy krwotoczne, stany zakrzepowo - zatorowe, przyjmowanie leków obniżających krzepliwość, przyjmowanie glikokortykosteroidów) *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną anemię sierpowatokrwinkową *

☐ Tak

☐ Nie

Mam zdiagnozowaną dziedziczną neuropatię z nadwrażliwością na ucisk (HNPP) *

☐ Tak

☐ Nie

Cierpię na choroby przewlekłe lub dysfunkcje, które wymagają stałego przyjmowania leków (np. cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, z. Hashimoto, nadciśnienie tętnicze) lub przyjmuję leki mogące wpływać na odczuwanie bólu (NLPZ, opioidy, leki antydepresyjne, leki przeciwpadaczkowe) *

☐ Tak

☐ Nie

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Brałem/brałam już kiedyś udział w badaniach nad bólem *

☐ Tak

☐ Nie

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Opisz krótko, na czym polegało badanie *

Twoja odpowiedź

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Klauzula RODO

Informujemy, iż klauzula informacyjna RODO dotycząca zbierania i przetwarzania danych osobowych dostępna jest pod adresem:

<https://awf.katowice.pl/uczelnia/iod/klauzula-informacyjna--projekty-ncn>

Wstecz

Dalej

Wyczyść formularz

Oświadczenie

Niniejszym oświadczam, że udzielone przeze mnie odpowiedzi są zgodne z prawdą

Podpis (imię i nazwisko) *

Twoja odpowiedź

Wstecz

Prześlij

Wyczyść formularz

Załącznik nr 3

GEN4_study

Kwestionariusz przesiewowy

Nr rejestracyjny osoby badanej _____

Zadaj osobie badanej wszystkie pytania, wpisując „X” w kolumnie TAK lub NIE

Nr	Pytania	Tak	Nie
1	Czy w tym momencie odczuwa Pan/i jakikolwiek ból?		
2	Czy odczuwał/a Pan/i ból w trakcie ostatnich 24h, który trwał dłużej niż godzinę?		
3	Czy spożywał/a Pan/i <u>dzisiaj</u> alkohol lub inne substancje psychoaktywne (kofeina i nikotyna nie są brane pod uwagę)?		
4	Czy spożywał/a Pan/i <u>dzisiaj</u> leki lub środki przeciwbólowe?		
5	Czy zdarzyły się w przeszłości jakiegokolwiek objawy nietolerancji wynikające z ucisku na ramieniu podczas mierzenia ciśnienia krwi?		
6	Czy aktualnie leczy się Pan/i przewlekłe z powodu jakiegoś schorzenia? Jeśli tak, proszę podać nazwy schorzeń _____		
7	Czy po pierwszym kontakcie z bodźcem uciskowym pojawiły się jakieś objawy niepożądane?		

Załącznik nr 4



GEN4_Formularz osoby badanej 1

Przed rozpoczęciem badania proszę odpowiedzieć na kilka pytań

[Zaloguj się w Google](#), aby zapisać postępy. [Więcej informacji](#)

*** Wskazuje wymagane pytanie**

Kod badanego (uzupełnia prowadzący badanie) *

Twoja odpowiedź

Czy jest Pan/Pani praworęczny/a czy leworęczny/a? *

☐ Praworęczny/a

☐ Leworęczny/a

Jaki jest Pana/Pani wiek? *

Twoja odpowiedź

Jaka jest Pana/Pani masa ciała? (kg) *

Twoja odpowiedź

Jaki jest Pana/Pani wzrost? (cm) *

Twoja odpowiedź

Jaka jest Pana/Pani płeć? *

☐ Kobieta

☐ Mężczyzna

☐ Inna

Jaka jest Pana/Pani wykształcenie? *

☐ Podstawowe

☐ Średnie

☐ Wyższe

Prześlij

Wyczyść formularz

11. STRESZCZENIE

Wstęp: Efekty placebo i nocebo to zjawiska psychofizjologiczne, które od lat przyciągają uwagę badaczy ze względu na ich zdolność do modulowania percepcji bólu. Liczne badania wykazały, że mechanizmy te opierają się na procesach uczenia się, takich jak sugestia słowna, warunkowanie klasyczne oraz instrumentalne. Jednym z istotnych komponentów tych procesów jest zjawisko generalizacji, rozumiane jako przenoszenie wyuczonej reakcji poza pierwotne warunki uczenia. Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na generalizacji bodźca — czyli przenoszeniu reakcji na nowe, ale podobne bodźce. Znacznie mniej uwagi poświęcono natomiast generalizacji reakcji, polegającej na transferze efektów placebo lub nocebo pomiędzy różnymi objawami somatycznymi. W związku z tym, niniejsza praca została oparta na dwóch powiązanych ze sobą eksperymentach. W pierwszym etapie opracowano i zweryfikowano model eksperymentalny umożliwiający jednoczesne wywołanie dwóch objawów – bólu i parestezji (Eksperyment I). W kolejnym kroku, wykorzystując ten model, przeprowadzono badanie właściwe (Eksperyment II), mające na celu sprawdzenie czy efekt placebo i/lub nocebo, wywołany sugestią słowną, może ulec generalizacji z jednego objawu (ból) na drugi (parestezję).

Materiał i metody: W Eksperymentcie I wzięło udział 40 zdrowych ochotników w wieku 18–35 lat. Objawy bólu i parestezji indukowano za pomocą mechanicznych bodźców uciskowych generowanych przez sterowany komputerowo mankiet ciśnieniomierza. Parametry stymulacji dobierano losowo spośród trzech poziomów ciśnienia (100, 150, 200 mmHg) oraz trzech czasów trwania bodźca (90, 120, 150 s). Uczestnicy oceniali intensywność doświadczanych objawów w czasie rzeczywistym przy pomocy skomputeryzowanej wizualno-analogowej skali (CoVAS), obsługiwanej manualnie za pomocą suwaków. Po zakończeniu każdego bodźca przeprowadzano dodatkową ocenę retrospektywną z wykorzystaniem klasycznej skali VAS wyświetlanej na ekranie monitora.

W Eksperymentcie II udział wzięło 90 zdrowych uczestników w tym samym przedziale wiekowym (18–35 lat), którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: placebo ($n = 30$), nocebo ($n = 30$) lub kontrolnej ($n = 30$). W obu częściach eksperymentu, przedzielonych 15-minutową przerwą, stosowano ten sam bodziec uciskowy: ciśnienie 250 mmHg przez 120 sekund. Objawy bólu i parestezji rejestrowano w czasie rzeczywistym za pomocą skali CoVAS. W grupie placebo uczestnicy otrzymali werbalną sugestię wskazującą na obniżenie intensywności bodźca w drugiej części eksperymentu, co miało skutkować zmniejszonym odczuwaniem bólu. W grupie nocebo zastosowano odwrotną sugestię — informowano o możliwym zwiększeniu siły bodźca i nasileniu objawów bólu. Grupa kontrolna została poinformowana, że parametry stymulacji pozostaną niezmienione. W obu eksperymentach rejestrowano przewodnictwo skórne (SCR) jako obiektywny marker pobudzenia fizjologicznego.

Wyniki: Eksperyment I: Analiza Ogólnego Modelu Liniowego (GLM) wykazała znaczące różnice w parestezji dla wszystkich czasów trwania bodźca ($p < 0.01$), ale nie dla intensywności – objawy parestezji nie wzrosły pomiędzy intensywnością 150, a 200 mmHg ($p > 0.05$). Z kolei poziom odczuwanego bólu wykazywał znaczące różnice dla wszystkich intensywności ciśnienia ($p < 0.05$), ale nie dla czasu trwania ucisku – nie zaobserwowano wzrostu raportowanego bólu pomiędzy czasem trwania 90 sekund i 120 sekund oraz pomiędzy 120 sekund i 150 sekund ($p > 0.05$). Nie stwierdzono efektów interakcji dla żadnego z objawów. Analiza przewodnictwa skórnego (SC) nie wykazała znaczących efektów głównych ani interakcji. Współczynniki korelacji wewnątrzklasowej (ICC) wskazywały na umiarkowaną do dobrej rzetelności dla indukcji bólu i parestezji w różnych czasach trwania i intensywności (ICC: 0.52 - 0.90), podczas gdy SC wykazywał słabą do umiarkowanej rzetelności (ICC: 0.21-0.73).

Eksperyment II: Analiza wariancji z powtarzanym pomiarem wykazała istotne efekty interakcji „grupa $\times$ faza” zarówno dla zmiennej Ból ($p < 0.05$), jak i Parestezje ($p < 0.05$), co wskazuje, że zmiana nasilenia tych objawów różniła się w zależności od przydziału grupowego. Dla zmiennej SCR stwierdzono jedynie istotny główny efekt „faza” ($p < 0.01$), bez interakcji z grupą. Testy t dla prób zależnych ujawniły istotny wzrost bólu ($p < 0.001$, Cohen’s $d = 0.88$) i parestezji ($p < 0.01$, $d = 0.62$) w grupie nocebo. W grupie kontrolnej zaobserwowano również istotny wzrost bólu ($p < 0.05$, $d = 0.38$), natomiast w grupie placebo zmiany nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W przypadku SCR odnotowano istotny wzrost przewodnictwa skórniego jedynie w grupie nocebo ($p < 0.05$, $d = 0.47$), lecz różnice międzygrupowe nie były istotne. Porównania międzygrupowe z zastosowaniem testów t-Studenta dla prób niezależnych (wariant Welcha) oraz korekcji FDR wykazały, że wzrost bólu i parestezji był istotnie większy w grupie nocebo w porównaniu z grupą placebo ($p_{FDR} < 0.05$ dla bólu; $p_{FDR} = 0.010$ dla parestezji) oraz grupą kontrolną ($p_{FDR} < 0.05$ dla bólu; $p_{FDR} < 0.05$ dla parestezji). Różnice między grupą placebo a kontrolną nie były istotne statystycznie. Dla zmiennej SCR nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.

Wnioski: W pierwszym eksperymencie opracowano i empirycznie zweryfikowano nowy model eksperymentalny umożliwiający jednoczesne wywoływanie dwóch odmiennych objawów: bólu i parestezji. Zastosowanie bodźców uciskowych o zróżnicowanych parametrach umożliwiło dokładną charakterystykę zależności pomiędzy parametrami stymulacji a intensywnością objawów. Wyniki wskazały, że ból był istotnie zależny od intensywności ucisku, lecz nie od jego czasu trwania, natomiast parestezje wykazywały zależność odwrotną – nasilały się wraz z wydłużaniem czasu stymulacji, ale nie były wrażliwe na zmianę intensywności. Oba objawy cechowały się dobrą powtarzalnością i umiarkowaną do wysokiej rzetelnością pomiaru. W drugim eksperymencie, przeprowadzonym z wykorzystaniem stworzonego modelu, oceniano wpływ sugestii słownej na percepcję bólu oraz możliwość

generalizacji efektu placebo/nocebo na objaw nieuwzględniony bezpośrednio w manipulacji. Sugestia nocebo doprowadziła do istotnego zwiększenia odczuwanego bólu, a efekt ten uległ częściowej generalizacji na parestezje. Sugestia placebo nie wywołała jednak oczekiwanych efektów zmniejszenia bólu. Mimo wystąpienia behawioralnych różnic w percepcji objawów, w pomiarze przewodnictwa skórniego (SCR) nie stwierdzono różnic między grupami, co może sugerować ograniczoną czułość tej metody dla analizowanych warunków.

Słowa kluczowe: efekt placebo; efekt nocebo; generalizacja reakcji; ból; parestezje

12. ABSTRACT

Introduction: Placebo and nocebo effects are psychophysiological phenomena that have attracted the attention of researchers for decades due to their ability to modulate pain perception. Numerous studies have shown that these mechanisms are based on learning processes such as verbal suggestion, classical conditioning, and operant conditioning. One of the key components of these processes is generalization, understood as the transfer of a learned response beyond the original learning conditions. Previous research has focused primarily on stimulus generalization—i.e., transferring responses to new but similar stimuli. Much less attention has been paid to response generalization, involving the transfer of placebo or nocebo effects between different somatic symptoms. Therefore, this study was based on two interrelated experiments. In the first phase, a novel experimental model was developed and validated to simultaneously elicit two symptoms—pain and paresthesia (Experiment I). In the next step, using this model, the main study (Experiment II) was conducted to determine whether a placebo and/or nocebo effect, induced through verbal suggestion, could generalize from one symptom (pain) to another (paresthesia).

Materials and Methods: In Experiment I, 40 healthy volunteers aged 18–35 participated. Pain and paresthesia were induced using mechanical pressure stimuli generated by a computer-controlled blood pressure cuff. Stimulation parameters were randomly selected from three pressure levels (100, 150, 200 mmHg) and three durations (90, 120, 150 s). Participants rated the intensity of experienced symptoms in real time using a computerized visual analogue scale (CoVAS), controlled manually via sliders. After each stimulus, an additional retrospective rating was provided using a traditional VAS displayed on a computer screen.

In Experiment II, 90 healthy participants within the same age range (18–35 years) were randomly assigned to one of three groups: placebo ($n = 30$), nocebo ($n = 30$), or control ($n = 30$). In both parts of the experiment, separated by a 15-minute break, the same pressure stimulus was applied: 250 mmHg for 120 seconds. Pain and paresthesia were assessed in real time using the CoVAS scale. Participants in the placebo group received a verbal suggestion indicating a reduction in stimulus intensity in the second session, and as a result, a reduced sensation of pain. The nocebo group received the opposite suggestion—indicating an increase in stimulus intensity and therefore, a symptom severity. The control group was informed that stimulation parameters would remain unchanged. In both experiments, skin conductance response (SCR) was recorded as an objective marker of physiological arousal.

Results: Experiment I: General Linear Model (GLM) analysis revealed significant differences in paresthesia for all stimulus durations ($p < 0.01$), but not for pressure intensity—paresthesia symptoms did not increase between 150 and 200 mmHg ($p > 0.05$). In contrast, pain intensity differed significantly across all pressure levels ($p < 0.05$), but not across durations—no significant increases in pain were observed between 90 and 120 seconds or between 120 and 150 seconds ($p > 0.05$). No interaction effects were found for either symptom. Skin conductance response (SCR) analysis did not reveal any significant main effects or interactions. Intraclass correlation coefficients (ICC) indicated moderate to good reliability for pain and paresthesia induction across different durations and intensities (ICC: 0.52 – 0.90), while SCR showed weak to moderate reliability (ICC: 0.21 – 0.73).

Experiment II: Repeated measures ANOVA revealed significant interaction effects for the “group $\times$ phase” factor in both pain ($p < 0.05$) and paresthesia ($p < 0.05$), suggesting that symptom changes varied by experimental group. For SCR, only a significant main effect of phase was observed ($p < 0.01$), with no interaction. Paired t-tests showed a significant increase in pain ($p < 0.001$, Cohen’s $d = 0.88$) and paresthesia ($p < 0.01$, $d = 0.62$) in the nocebo group.

The control group also showed a significant increase in pain ($p < 0.05$, $d = 0.38$), while no significant changes were observed in the placebo group. For SCR, only the nocebo group exhibited a significant increase ($p < 0.05$, $d = 0.47$), but between-group differences were not significant. Independent t-tests (Welch's variant), corrected for multiple comparisons using FDR, showed that increases in pain and paresthesia were significantly greater in the nocebo group compared to both the placebo group ($p_{FDR} < 0.05$ for pain; $p_{FDR} = 0.01$ for paresthesia) and the control group ($p_{FDR} < 0.05$ for both symptoms). No significant differences were found between the placebo and control groups. For SCR, no significant differences between groups were observed.

Conclusion: In the first experiment, a novel experimental model was developed and empirically validated to simultaneously induce two distinct symptoms: pain and paresthesia. The use of pressure stimuli with varying parameters enabled detailed characterization of the relationship between stimulus properties and symptom intensity. Results showed that pain was significantly affected by pressure intensity but not by duration, whereas paresthesia followed an opposite pattern—increasing with longer durations but not with higher intensities. Both symptoms showed good repeatability and moderate to high measurement reliability. In the second experiment, using the developed model, the impact of verbal suggestion on symptom perception and the potential for response generalization of placebo/nocebo effects were investigated. The nocebo suggestion led to a significant increase in perceived pain, which partially generalized to paresthesia. In contrast, the placebo suggestion did not produce the expected effect of hypoalgesia. Despite observable behavioral differences in symptom perception, SCR measures did not reflect significant group differences, suggesting limited sensitivity of this method under the given conditions.

Key words: placebo effect; nocebo effect; response generalization; pain; paresthesia