

DISS. ETH No. 18875

**EXPECTATION, BELIEF AND FRAMING:  
NEUROSCIENTIFIC ASPECTS OF BELIEF AND JUDGMENT SYSTEMS**

A dissertation submitted to  
ETH Zürich

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by

PETER KRUMMENACHER

Lic. phil. University of Zurich  
8.8.1975

citizen of Flühli LU

accepted on the recommendation of

Prof. Gerd Folkers (examiner)  
PD Peter Brugger (co-examiner)  
Prof. Manfred Schedlowski (co-examiner)  
Prof. Marianne Regard (co-examiner)  
Prof. Michael Hampe (co-examiner)  
Dr. Georg Schönbächler (co-examiner)

2010

## Summary

This thesis investigates and operationalizes selected neuropsychological and neuropharmacological aspects of beliefs and judgment systems by indirect psychological and direct cerebral modulations of higher brain functions in healthy individuals.

The present work was developed in two different research environments and is based on four independent experimental studies derived from three separate study fields, which are only indirectly related to each other but still situated within the broad framework of cognitive-affective neuroscience.

The placebo effect has evolved from being thought of as a nuisance in clinical and pharmacological research to one of the most fascinating neurobiological phenomena and worthy of scientific investigation in its own right. Although it is now clear that there are many different placebo effects, and much progress has been made in uncovering their underlying neuropsychopharmacological mechanisms, many aspects of placebo responses are still only poorly understood.

In *Chapter 3* an experimental model with an interventional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) approach, never used in placebo research before, is introduced to investigate how loss of prefrontal control affects complex cognitive functions, such as expectation-induced placebo responses. By using the rTMS device itself as a placebo (sham stimulation) it is demonstrated that sham rTMS, along with expectation of analgesia, induce an increase of both pain threshold and pain tolerance, thereby confirming the powerful effects of a nonpharmacological placebo device on pain. Most importantly, inactivation of parts of the left and right prefrontal cortex by means of rTMS blocked the placebo analgesic response completely. The findings reported here complement previous pharmacological and imaging approaches and strongly suggest that normal functioning of prefrontal networks is critical for placebo responsiveness by triggering the descending pain control system. If there is a loss of prefrontal control, there is also a loss of placebo response. In this regard, our TMS approach might help to better differentiate between associative learning and expectation mechanisms in placebo analgesia processes.

While considerable research exists on “short-term” beliefs as a form of context induced beliefs such as expectations in placebo research, the study of “long-term” beliefs (e.g. as a personality trait) is considered as one of the most neglected and poorly understood fields in cognitive neuroscience.

*Chapter 4* reports empirical evidence for relationships between increased dopamine availability, the personality trait paranormal belief (based on self-perceived own paranormal abilities) and perceptual cognitive judgments in healthy unmedicated individuals by means of signal detection analyses. It was concluded that levodopa decreases sensitivity in perceptual-cognitive decisions, but only in sceptics, and makes sceptics less and believers slightly more conservative in their response tendencies. The findings reported here

stand at odd with the common view that dopamine generally improves signal-to-noise ratios. Paranormal ideation seems to be an important personality dimension that should be assessed routinely in investigations on the detection of signals in noise.

Endogenous opioids have not only been implicated in mediating (placebo) analgesia but also (in interplay with dopamine) in reward processes and in the regulation of social emotions such as attachment. However, despite evidence for a high density of mu-opioid receptors in cortical association networks, little is known about their putative contributions to higher cognitive functioning.

In *Chapter 5* a novel method is introduced to quantify “coherence perception”. It included the presentation of a set of lateralized meaningless figure pairs and their judgments of similarity and dissimilarity on a visual analogue scale. This set and the experimental paradigm has been developed specifically for the purpose of the present thesis. It turned out that independent of stimulation side, both, similarity and dissimilarity of figure pairs, are judged more moderate in the naloxone group than in the placebo group and that marked similarity cannot be equalized with low dissimilarity (framing effect). It can thus be inferred that naloxone modulates cognitive judgments of coherence perception and it is suggested that some aspects of formal cognition, i.e. the readiness to sustain ambiguity of perceptual similarity and dissimilarity, might be dependent on mu-opioid receptor activity.

A prospective experiment (*Chapter 6*) provided further evidence for a role of endogenous opioids in cognitive brain functioning. In an adapted yet novel version of the similarity/dissimilarity task described above, but without bilateral stimulation and with an increased naloxone dose, we specifically showed that the magnitude of similarity judgments is lower in the naloxone than in the placebo group, while dissimilarity judgments remain uninfluenced by the treatment. It was concluded that naloxone decrease the “analogy criterion” in visual cognitive-affective judgments, but only when framed for similarity but not for dissimilarity. This interaction between substance group and type of judgment again indicates a modulatory effect of naloxone on cognitive judgments. The two novel tasks are suggested to be a valuable instrument for the implicit study and quantification of subtle affective-cognitive processes beyond the level of mere questionnaire data.

The concluding *Chapter 7* provides a broad general discussion including theoretical, practical and clinical implications, further research and limitations for each study topic and associated experiment(s) separately. Special emphasis is given to the placebo section by highlighting different consequences for basic and clinical trial research and medical practice. The last section in this chapter deals with a speculative outlook on “individualized medicine” by emphasizing the importance of understanding brain-mind-environment interactions and set and setting variables for

boosting medical outcomes by psychological treatments in medical practice and to better predict clinical trials by eliminating contextual effects in clinical trial research.

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden ausgewählte neuropsychologische und neuropharmakologische Aspekte von Glaubens- und Beurteilungssystemen mit Hilfe von indirekt psychologischer und direkt zerebraler Modulation von höheren Hirnfunktionen bei gesunden Versuchsteilnehmern untersucht und operationalisiert.

Die vorliegende Arbeit ist in zwei unterschiedlichen Forschungsumgebungen entstanden und basiert auf vier unabhängigen empirisch-experimentellen Studien, welche sich drei unterschiedlichen Forschungsgebieten zuordnen lassen. Obwohl diese Gebiete nur indirekt miteinander verknüpft sind, lassen sie sich übergeordnet alle den kognitiv-affektiven Neurowissenschaften zuteilen.

Das Phänomen Placeboeffekt wird nicht mehr nur als Störgrösse in der klinischen und pharmakologischen Forschung angesehen, sondern hat sich zum Objekt eines der faszinierendsten und eigenständigen neurobiologischen Forschungsgebietes entwickelt. Obwohl mittlerweile klar ist, dass es unterschiedliche Arten von Placeboeffekten gibt und wichtige Erkenntnisse über die ihnen zu Grunde liegenden neuropsychopharmakologischen Mechanismen gewonnen werden konnten, ist das Wissen über verschiedenste Aspekte von Placeboeffekten immer noch rudimentär.

In Kapitel 3 wird zum ersten Mal ein experimentelles Paradigma vorgestellt, welches die Methode der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Placeboforschung anwendet. Mit Hilfe dieser interventionellen Methode wird der Einfluss von einem Ausfall der präfrontalen Kontrolle auf komplexe kognitive Hirnfunktionen, wie zum Beispiel erwartungsinduzierte Placeboeffekte, untersucht. Indem das TMS-Gerät als Placebo (Schein-Stimulation) genutzt wird, kann gezeigt werden, dass die Scheinbehandlung, zusammen mit einer suggerierten Erwartung von Analgesie, zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle und Schmerztoleranz führt. Damit wird der starke Effekt eines (nicht-pharmakologischen) Placebo-Gerätes bekräftigt. Am bedeutsamsten war die Tatsache, dass die Placebo-Analgesie durch eine rTMS bedingte Deaktivierung von Teilen des rechten und linken präfrontalen Kortex komplett blockiert werden konnte. Diese Befunde ergänzen bisherige Erkenntnisse aus pharmakologischen und bildgebenden Verfahren und weisen deutlich auf eine entscheidende Rolle von präfrontalen Netzwerken bei Placeboprozessen hin. Es ist anzunehmen, dass dabei das absteigende Schmerzkontrollsystem aktiviert wird. Ein Ausfall der präfrontalen Kontrolle geht einher mit einem Verlust der Placeboreaktion. In diesem Zusammenhang kann unser TMS Paradigma möglicherweise dazu beitragen, besser zwischen assoziativen Lern- und Erwartungsmechanismen bei Placebo-Analgesieprozessen differenzieren zu können.

Während eine beträchtliche Menge von Forschung zum Thema „kurzfristige“ Gläubigkeit im Sinne einer Art Kontext induzierter Erwartung

(wie z.B. in der Placeboforschung) existiert, gilt die Erforschung von „längerfristiger“ Gläubigkeit (z.B. Glaube im Sinne eines Persönlichkeitsmerkmals) als eines der am meisten vernachlässigten und am schlechtesten verstandenen Forschungsgebiete innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften.

Kapitel 4 berichtet über empirische Hinweise auf Zusammenhänge zwischen erhöhter Verfügbarkeit von Dopamin, der Persönlichkeitseigenschaft „Glaube an paranormale Phänomene“ (basierend auf selbstwahrgenommenen eigenen „paranormalen“ Fähigkeiten) und wahrnehmungsbasierten kognitiven Beurteilungen. Mit Hilfe von Signaldetektionsanalysen, die an gesunden, nicht unter dem Einfluss von Medikamenten stehenden Versuchspersonen gewonnen wurden, stellte sich heraus, dass Levodopa die Erkennleistung (Sensitivität) ausschliesslich von „Skeptikern“ herabsetzte. Interessanterweise fielen in den Levodopa Untergruppen die Antwortbereitschaften moderater aus. Während „Gläubige“ sich vorsichtiger verhielten, zeigten Skeptiker ein weniger stringentes Antwortkriterium.

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu bestehenden gängigen Dopamin-Modellen welche eine generelle Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses durch Dopamin postulieren. Paranormale Ideation scheint ein wichtiges Persönlichkeitsmerkmal zu sein, und sollte standardmässig in Signaldetektionsaufgaben erhoben werden.

Endogene Opiode wurden nicht nur in Zusammenhang mit der Vermittlung von (Placebo)Analgesie, sondern auch mit Belohnungsprozessen (im Zusammenspiel mit Dopamin) und der Regulation von sozialen Emotionen wie Bindung gebracht. Erstaunlicherweise ist trotz Hinweisen für eine hohe Dichte von Mu-Opioid Rezeptoren in kortikalen Assoziationsnetzwerken nur wenig über deren mögliche Beiträge bei höheren Hirnfunktionen bekannt.

In Kapitel 5 wird eine neue Methode vorgestellt, in welcher „Kohärenz-Wahrnehmung“ gemessen werden soll. Dabei wurde gesunden Probanden ein Satz von lateralisierten bedeutungslosen Figurpärchen präsentiert, welche auf einer visuellen Analogskala bezüglich Ähnlichkeit und Unterschiedlichkeit beurteilt werden musste. Es zeigte sich, dass unabhängig von der Stimulationsseite, sowohl Ähnlichkeits- als auch Unterschiedlichkeitsbeurteilungen von Figurpärchen in der Naloxon Gruppe moderater als in der Placebo Gruppe ausfielen. Zudem zeigte sich, dass ausgeprägte Ähnlichkeit nicht mit niedriger Unterschiedlichkeit gleichgesetzt werden kann. Aus diesen Befunden kann daher gefolgert werden, dass Naloxon die kognitive Beurteilungen der Kohärenzwahrnehmung moduliert. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass gewisse Aspekte der formalen Kognition, d.h. die Bereitschaft Ambiguität von Ähnlichkeit und Unterschiedlichkeit aushalten zu können, von der Aktivität der Mu-Rezeptoren abhängen könnte.

In einem prospektiven Experiment (Kapitel 6) fanden wir weitere Belege dafür, dass endogenen Opioiden eine Rolle bei kognitiven Funktionen zukommen könnte. Dies konnte in einer überarbeiteten und neuen Version

des oben beschriebenen Ähnlichkeits- und Unterschiedlichkeitsparadigma, in welcher die Reize unilateral und Naloxon in einer erhöhten Dosierung verabreicht wurde, bekräftigt werden. Spezifisch konnten wir zeigen, dass die Ausprägungsgrade der Ähnlichkeitsbeurteilungen in der Naloxon Gruppe geringer als in der Placebo Gruppe ausfielen. Hingegen blieben die Unterschiedlichkeitsbeurteilungen von der Behandlung unbeeinflusst. Dies deutet darauf hin, dass Naloxon die „Bereitschaft zur Analogiebildung“ von kognitiv-affektiven Beurteilungen herabsetzt; dies jedoch nur innerhalb eines Ähnlichkeits- und nicht innerhalb eines Unterschiedlichkeits- „Framing“. Diese Wechselwirkung zwischen der Substanzgruppe und der Art der Beurteilung weist erneut darauf hin, dass kognitive Beurteilungen durch Naloxon moduliert werden können. Die beiden neuen Paradigmen könnten als hilfreiches Instrument zur impliziten Erfassung und Quantifizierung von subtilen affektiv-kognitiv Prozessen genutzt werden und eine Alternative zu klassischen verbalen Fragebogenmethoden darstellen.

Im letzten Kapitel 7 werden theoretische, praktische und klinische Implikationen, weiterführende Forschung und Einschränkungen für jedes einzelne Forschungsthema und damit assoziierte Experiment(e) in separaten Abschnitten generell diskutiert. Dabei wird besonders auf den Abschnitt zur Placeboforschung eingegangen, wobei unterschiedliche Konsequenzen für die Grundlagenforschung für klinische Studien und die medizinische Praxis beleuchtet werden.

Der letzte Abschnitt dieses Kapitels vermittelt einen spekulativen Ausblick zum Thema „individualisierte Medizin“. Dabei wird auf die Bedeutung von einem besseren Verständnis von Zusammenhängen zwischen Nervensystem, „Mind“ (Psyche) und Umwelt (Kontext) sowie zwischen „Set“ (psychologische Zustände und Persönlichkeitsmerkmale) und „Setting“ (psychosozialer Kontext) für medizinische Praxis und klinische Forschung eingegangen. Während die Wirkung medizinischer Verfahren durch psychologische Faktoren verstärkt werden kann, lassen sich in der klinischen Forschung Studieneffekte durch Ausschaltung dieser psychologischen Faktoren des Kontexts besser vorhersagen.