

Aus dem Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie
des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheim,
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
(Direktorin: Prof. Dr. Dr. h.c. Herta Flor)

**Motivationale Schmerzinhibition – verringerte Schmerzsensitivität
durch Belohnung?**

Eine kombinierte psychophysiologische und fMRT-Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von
Severin Maximilian Etienne Burdach

aus
Bergisch Gladbach bei Köln
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. Dr. h.c. Herta Flor

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Die Multidimensionalität des Schmerzes	1
1.2 Schmerz und Belohnung	2
1.3 Veränderung schmerz- und belohnungsverarbeitender Gehirnstrukturen bei chronischen Schmerzen	3
1.4 Motivationale Schmerzinhibition - Hypothesen	4
2 Material und Methoden	5
2.1 Die Probanden	5
2.2 Das Experiment	5
2.2.1 Generelles Vorgehen	5
2.2.2 Die Hitzestimulation	6
2.2.3 Die visuelle Analogskala zur Schmerzbewertung.....	7
2.2.4 Das Glücksradspiel	7
2.2.5 Die fMRT-Datenerfassung	9
2.3 Statistische Auswertung	9
2.4 Auswertung der fMRT-Daten	10
3 Ergebnisse	13
3.1 Motivationale Schmerzinhibition – Verhaltensmaß	13
3.2 Motivationale Schmerzinhibition – VAS-Bewertungen	16
3.3 Neurale Korrelate motivationaler Schmerzinhibition	18
3.3.1 Differenzkontrast Aktivierung Schmerzlinderung mit Gewinnen vs. Schmerzlinderung ohne Gewinnen, unkorrigiert.....	18
3.3.2 Differenzkontrast Deaktivierung Schmerzlinderung mit Gewinnen vs. Schmerzlinderung ohne Gewinnen, unkorrigiert.....	20
4 Diskussion	21
4.1 Die Implementation von Schmerzlinderung als Belohnung	21
4.2 Warum zeigte nur das Verhaltensmaß den gesuchten Effekt?	21
4.3 Neuroanatomische Korrelate der motivationalen Schmerzlinderung	22
4.4 Emotionale Schmerzmodulation und Aufmerksamkeit	23
4.5 Individuelle Einflussfaktoren der endogenen Schmerzhemmung	24
4.6 Therapieimplikationen	25
5 Zusammenfassung	27
6 Anhang: fMRT-Auswertung der Haupteffekte	28
6.1 Kontrast der Parameterschätzungen (contrast of parameter estimates, COPE): Schmerzsteigerung (Test- vs. Kontrolldurchgang):	28
6.1.1 Kontrast 1: Aktivierung	28
6.1.2 Kontrast 2: Deaktivierung.....	29
6.2 COPE: Schmerzlinderung (Test- vs. Kontrolldurchgang)	30
6.2.1 Kontrast 1: Aktivierung	30
6.2.2 Kontrast 2: Deaktivierung.....	31
7 Literaturverzeichnis	32
8 Lebenslauf	37
9 Danksagung	38

1 EINLEITUNG

Schmerz und Belohnung – zwei grundsätzliche Zustände des Daseins, die auf den ersten Blick nicht unterschiedlicher sein könnten. Während Schmerz als Inbegriff negativen Erlebens gilt, welcher zu Vermeidung führt, impliziert Belohnung das genaue Gegenteil: positives Erleben und Streben nach mehr von dem, was zu der Belohnung geführt hat. Somit handelt es sich bei Schmerz und Belohnung um zwei fundamentale Motivatoren für menschliches Verhalten, deren Erleben für das Menschsein elementar ist (Nagel, 1974). Eine steigende Zahl an psychologischen und neurobiologischen Forschungsergebnissen deutet jedoch darauf hin, dass es sich Schmerz und Belohnung nicht in zwei getrennten Systemen verarbeitet werden, sondern vielmehr zwei Pole eines hedonischen Kontinuums darstellen, zwischen denen komplexe Wechselwirkungen bestehen (Leknes & Tracey, 2008). Dies wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt wie häufig Menschen Aktivitäten ausüben, bei denen ein gewisser Schmerz als positiv empfunden wird, z.B. beim Genuss scharfer Speisen. Auch übt die Aussicht auf eine zukünftige Belohnung, z.B. einen Preis in einem sportlichen Wettkampf, offensichtlich schmerzlindernde Effekte aus, wodurch Schmerzen als weniger intensiv wahrgenommen werden, als wenn keine Belohnung in Aussicht steht. Ein weiteres Beispiel für die gegenseitige Beeinflussung von Schmerz und Belohnung wird durch die Redensart „ohne Fleiß kein Preis“ (im Englischen: „no pain no gain“) ausgedrückt. Diese besagt ja, dass ein gewisses Maß an Schmerzen den Wert der dadurch erlangten Belohnung steigert. Anschauliche Beispiele hierfür sind z.B. Saunagänge, Marathonläufe oder auch das Verfassen einer Dissertationsarbeit.

Wenn man unter Schmerzen leidet, rückt eine Art von Belohnung besonders in den Fokus: Schmerzlinderung („pain relief“). Für Schmerzpatienten ist Schmerzlinderung wahrscheinlich von größerer Relevanz als klassische Belohnungsreize, auf die in den meisten Experimenten zurück gegriffen wird (z.B. Essen, Geldgewinn oder positiv besetzte Bilder). Wie in den o.g. Beispielen, in denen die Aussicht auf eine Belohnung diese verstärkt, könnte bei Schmerzpatienten die Motivation, eine Schmerzlinderung zu erhalten, diese verstärken und so durch zusätzliche schmerzhemmende Effekte die Wahrnehmung des verbleibenden Schmerzes verändern. Hierfür verwenden wir den Terminus ‚motivationale Schmerzinhibition‘. Diese Effekte und deren neurale Korrelate im menschlichen Gehirn nachzuweisen ist das Ziel dieser Arbeit.

Doch zunächst einige Erläuterungen zum Stand der Forschung auf dem Gebiet der Schmerz- und Belohnungsinteraktion.

1.1 Die Multidimensionalität des Schmerzes

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlichem oder potentiellen Gewebsschaden verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Diese Definition verdeutlicht bereits die Bedeutung der subjektiven, emotionalen Dimension des Schmerzes.

1968 waren Melzack und Casey die ersten Beschreiber des multidimensionalen Schmerzmodells (Melzack & Casey, 1968). Dieses besagt, dass es sich bei Schmerz nicht um eine reine Sinnesempfindung handelt, die nur durch einen somatosensorischen Input charakterisiert ist. Vielmehr hat Schmerz darüber hinaus eine emotionale und eine kognitive Dimension. So konnte z.B. gezeigt werden, dass

der Kontext, in welchem eine schmerzhafte Stimulation dargeboten wird, für die Bewertung des Schmerzes entscheidend sein kann (Leknes et al., 2013). Letztlich handelt es sich demnach beim Schmerz um einen Sinneseindruck, dessen Stärke und Wertigkeit für den Organismus extrem von subjektiven Faktoren abhängig sind. Besondere Relevanz kommt diesen Faktoren bei der Entstehung von chronischem Schmerz zu. Die Chronifizierung von Schmerz, ausgehend von einem akuten Gewebsschaden, ist eng mit psychopathologischen Veränderungen verknüpft, die durch negative Emotionen induziert werden. So finden sich bei Patienten häufig Komorbiditäten wie Depression, Anhedonie (Genussunfähigkeit) und Angststörungen. Diese Komorbiditäten können zu einer Art ‚Teufelskreis‘ und zu einer Verstärkung der Schmerzen führen, die wiederum die psychischen Probleme verstärken (S. Becker, Gandhi, & Schweinhardt, 2012; Gerrits et al., 2012). Diese gegenseitige Verstärkung spiegelt sich in einer verringerten Lebensqualität der Betroffenen und in gesteigerten Gesundheitskosten wieder (Morales-Espinoza et al., 2016).

1.2 Schmerz und Belohnung

Klassische Belohnungsreize sprechen Grundbedürfnisse des Individuums wie Überleben und Reproduktion an, wie z.B. Bilder schmackhafte Nahrung oder attraktiver Sexualpartner. Als neuronales Zentrum für die Verarbeitung von Belohnungsreizen gelten mesolimbische dopaminergen Neurone, die von der Area Tegmentalis Ventralis zum Nucleus Accumbens und zu Arealen des präfrontalen Kortex projizieren. Um das Konzept Belohnung besser begreiflich zu machen, hat sich eine Einteilung in drei Komponenten bewährt (Berridge, Robinson, & Aldridge, 2009). Die motivationale Komponente (das Wollen oder englisch ‚wanting‘ bzw. ‚incentive salience‘) ist dafür zuständig, dass der Organismus seine Aufmerksamkeit einem Reiz in Antizipation zukünftiger Belohnung zuwendet und sich diesem nähert. Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich eine mesolimbische Dopaminausschüttung (Tindell, Berridge, Zhang, Pecina, & Aldridge, 2005). Das Gefühl, welches sich einstellt, wenn dieser Reiz dann „konsumiert wird“, stellt die hedonische Komponente dar (die Freude bzw. ‚liking‘), vermittelt durch die Ausschüttung endogener Opioiden in sog. ‚hedonischen Hotspots‘, wie z.B. dem Nucleus Accumbens (Pecina & Berridge, 2005). Die dritte Komponente bildet das Erlernen von Verhaltensmustern nach dem Modell der operanten Konditionierung: Folgt auf ein bestimmtes Verhalten eine Belohnung, entweder in Form des Wegfalls einer negativen Konsequenz (negativer Verstärker), oder in Form des Hinzukommens einer positiven Konsequenz (positiver Verstärker), erhöht dies die Wahrscheinlichkeit, das Verhalten in der Zukunft zu wiederholen.

Scheinbar im Gegensatz dazu stellt Schmerz einen aversiven Reiz dar, der die entgegengesetzte Seite des hedonischen Spektrums repräsentiert und zu Vermeidungsverhalten und Flucht führt bzw. das Auftreten dieser Reaktionen in der Zukunft bedingt. Jedoch hat die Forschung mittlerweile zahlreiche Belege für eine enge Verstrickung der schmerz- und belohnungsverarbeitenden Systeme auf psychologischer, sowie neuroanatomischer und neurochemischer Ebene geliefert (Leknes & Tracey, 2008).

Das Motivations-Entscheidungsmodell von Howard Fields bietet eine Erklärung dafür, warum sich ein komplexes Schmerz-Belohnungssystem beim Menschen entwickelte und relevant wurde (H. L. Fields, 2007). Aus evolutionsbiologischer Perspektive findet sich ein Individuum häufig in Situationen wieder, in denen Schmerz und Belohnung, also Vermeidungs- und Annäherungsverhalten, in Konkurrenz stehen.

Oft ist es für das Individuum in diesen Situationen notwendig, die Befriedigung seiner Bedürfnisse erstmal zurück zustellen und im Interesse einer größeren Belohnung ein gewisses Maß an Schmerzen zu ertragen (Leknes & Tracey, 2008). In diesen Situationen findet nach Fields ein unbewusster Entscheidungsprozess statt, im Zuge dessen homeostatische Bedürfnisse, sensorischer Input und die Erwartung zukünftiger Belohnung oder negativer Konsequenzen gegeneinander abgewogen werden. Je nach dem welches Verhalten den individuellen Bedürfnissen des Organismus in dieser Situation am meisten entspricht, kommt es zur Annäherung trotz Schmerz oder zur Vermeidung. Dabei induziert die Priorisierung einer potentiellen Belohnung gegenüber der Vermeidung von Schmerz schmerzhemmende Effekte über die Aktivierung des endogenen Opioidsystems (H. Fields, 2004). Dabei wird die schmerzhemmende Wirkung einer Belohnung durch Bindung des Neurotransmitters an den μ -Opioidrezeptor vermittelt. Diese führt einerseits zu einer Aktivierung absteigender, schmerzhemmender Bahnen, andererseits zur Aktivierung des mesolimbischen (mesostriatalen) Belohnungssystem.

Auf neuroanatomischer Ebene sind u.a. Insula, Amygdala, anteriores Cingulum (ACC), ventrales Striatum, sowie der orbitofrontale Kortex (OFC) sowohl an der Verarbeitung von Schmerz- als auch Belohnungsreizen beteiligt. Der OFC gilt als Zentrum für die Evaluation von Reizen hinsichtlich ihres Belohnungspotentials und für das hedonische Erleben von Belohnung (Grabenhorst & Rolls, 2011). Da er zahlreiche Verbindungen zu schmerzverarbeitenden Regionen aufweist, wird dem OFC eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der schmerzhemmenden Effekte von Belohnung zugeschrieben (S. Becker, Gandhi, Pomares, Wager, & Schweinhardt, 2017). Der ACC wird für die Kodierung der emotionalen Dimension des Schmerzes, also dessen Aversivität, verantwortlich gemacht (Vogt, 2005). Navratilova et al führen den Belohnungswert einer Schmerzlinderung, dessen neurobiologisches Korrelat die Aktivierung dopaminerger Neurone im NAc darstellt, auf die Ausschüttung endogener Opiode im ACC zurück (Navratilova, Atcherley, & Porreca, 2015).

Auf neurochemischer Ebene sind die beiden wichtigen Neurotransmitter des Belohnungssystems Dopamin und endogene Opiode für die Vermittlung der schmerzhemmenden Effekte von Belohnung verantwortlich. Beispiele sind die Placebo-Analgesie (de la Fuente-Fernandez, Lidstone, & Stoessl, 2006), die Senkung der Schmerzsensitivität durch Belohnungsreize wie Gerüche (Villemure, Slotnick, & Bushnell, 2003), schöne Musik (Roy, Peretz, & Rainville, 2008) oder Geldgewinn (S. Becker, Gandhi, Elfassy, & Schweinhardt, 2013). Nicht zuletzt macht die schmerzhemmende Wirkung von Opiaten diese zu einem extrem wirkungsvollen Schmerzmedikament.

1.3 Veränderung schmerz- und belohnungsverarbeitender Gehirnstrukturen bei chronischen Schmerzen

Mit welchen pathoanatomischen Veränderungen im zentralen Nervensystem die Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen einhergeht, ist Gegenstand aktueller Forschung. Bisher konnte eine Atrophie in belohnungsrelevanten Kortexarealen, sowie Veränderungen in der Verschaltung dieser Areale (Geha et al., 2008; May, 2008) und bei den Neurotransmittern Glutamat, Dopamin und Opiode nachgewiesen werden (Apkarian, 2011; Tracey & Bushnell, 2009).

Der anhaltende nozizeptive Input könnte durch neuroplastische Veränderungen in schmerzverarbeitenden Regionen wie der rostroventralen Medulla zu einer zentralen

Sensitivierung führen. Im Zuge dessen kommt es nach Porreca et al (Porreca, Ossipov, & Gebhart, 2002) zu einer dauerhaften Aktivierung deszendierender Bahnen, was wiederum die Schmerzweiterleitung an das Gehirn erleichtert und so zur Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beiträgt.

Borsook et al haben in einer aktuellen Arbeit den Versuch unternommen, die zunehmende Evidenz schmerzbedingter Adaptationen im Belohnungs- und Stresssystem in ihrem „*Combined Reward deficiency and Anti-reward Model*“ (CReAM) zu integrieren (Borsook et al., 2016). Demnach können zwei Faktoren konzeptualisiert werden, die die affektive Komponente des chronifizierten Schmerzes repräsentieren: Belohnungsdefizit („reward deficiency“) und Anti-Belohnung („anti-reward“). Das Belohnungsdefizit beruht auf einer Adaptation des Belohnungssystems infolge einer permanenten schmerz-induzierten Aktivierung, die zu einer Dopaminverarmung dieser Strukturen führt. Dies manifestiert sich klinisch in Anhedonie und verminderter Reaktion auf natürliche Belohnungsreize. Gleichzeitig führt eine Überaktivierung limbischer Strukturen zur massiven Ausschüttung stress-assoziiierter Neurotransmitter, wie z.B. Noradrenalin und Corticotropin-Releasing Hormon, die die Entstehung von Depressionen und Angsterkrankungen begünstigen.

1.4 Motivationale Schmerzinhibition - Hypothesen

Wie eingangs erwähnt, erhält Schmerzlinderung („pain relief“) im Kontext chronischer Schmerzen besondere Bedeutung, da sie für die Betroffenen eine besondere Motivation darstellt. Eine Belohnung im Sinne des operanten Konditionierungsmodells, stellt eine Verhaltenskonsequenz dar, die dazu führt, dass ein bestimmtes Verhalten wiederholt wird. Die Belohnung kann entweder in dem Hinzukommen einer positiven Konsequenz (positiver Verstärker) oder in dem Wegfall einer negativen Konsequenz (negativer Verstärker) bestehen. Dass Schmerzlinderung einen solchen negativen Verstärker darstellt, der Verhalten konditionieren kann, haben Studien an Tieren (Navratilova et al., 2012) und Menschen (S. Becker, Kleinbohl, Klossika, & Holzl, 2008) gezeigt. Zudem konnte gezeigt werden, dass Schmerzlinderung auch zu einer Aktivierung belohnungsverarbeitender neuronaler Strukturen, wie den dopaminergen Neuronen des Nucleus Accumbens führt (Porreca & Navratilova, 2017). Daher ist mittlerweile anerkannt, dass Schmerzlinderung eine Belohnung im Sinne der operanten Konditionierung darstellt und somit motivationalen Wert hat.

Jemand der Schmerzen hat, kann eine Schmerzlinderung kurzfristig beispielsweise durch eine veränderte Körperhaltung oder durch körperliche Schonung erreichen. Langfristig kann es so jedoch zum Erlernen von Fehlhaltungen oder zu anhaltender Inaktivität und sozialem Rückzug kommen. Hierdurch werden die Schmerzen hingegen wieder verstärkt. Dieser Mechanismus trägt zur Entstehung chronischer Schmerzen bei (S. Becker, Gandhi, et al., 2012; Geneen et al., 2014). Gleichzeitig stellt er eine Chance zur Verbesserung verhaltensbezogener Therapieansätze dar, die sich die schmerzhemmenden Effekte belohnender Schmerzlinderung zu Nutze machen und so effektiver gemacht werden könnten.

Ziel unseres Experimentes war es motivationale Schmerzinhibition nachzuweisen: Schmerzlinderung als Belohnung setzt, im Vergleich zu einer Schmerzlinderung ohne Belohnung zusätzliche, endogene Schmerzhemmungsmechanismen in Gang, die die Schmerzsensitivität senken.

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde versucht die neuralen Korrelate dieser Schmerz-Belohnungsinteraktion zu identifizieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

Das positive Ethikvotum zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission II der Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Universitätsklinikum Mannheim am 18.03.2014 vor Beginn der Studie erteilt.

2.1 Die Probanden

Es wurden 10 gesunde Probanden (6 männlich, 4 weiblich; Mittleres Alter 25,8 Jahre; Standardabweichung 1,9 Jahre) in jeweils einer Testsitzung untersucht.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen chronischer Schmerzen, sowohl aktuell als auch in der Vergangenheit, psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen, inklusive Schlafstörungen, sowie regelmäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum.

Aufgrund der Untersuchung im Magnetresonanztomographen (MRT) wurden Teilnehmer ausgeschlossen, die aufgrund von Unfällen, Operationen, Tätowierungen, Piercings, zur Empfängnisverhütung oder aufgrund von kosmetischen Anwendungen Gegenstände im oder am Körper trugen, die Metall enthalten könnten, sowie jene, bei denen eine Schwangerschaft bestehen könnte, und jene, die unter Platzangst leiden.

2.2 Das Experiment

2.2.1 Generelles Vorgehen

Die Probanden wurden in Einzelsitzungen von maximal drei Stunden Dauer im psychophysischen Labor des Zentralinstitut für seelische Gesundheit (ZI), in J5, 68159 Mannheim untersucht. Davon verbrachten die Probanden maximal 60 Minuten im MRT. Zu Beginn einer Sitzung erhielten die Probanden die schriftliche Probandeninformation ausgehändigt. Diese diente zur Aufklärung über den Zweck der Studie, den Ablauf des Experiments, insbesondere der MRT-Untersuchung, die Freiwilligkeit der Teilnahme, die geltenden Datenschutz- und Versicherungsrichtlinien, die Ausschlusskriterien, sowie über die mit der Teilnahme verbundenen möglichen Risiken und Nebenwirkungen.

Im Anschluss wurden den Probanden die genannten Punkte noch einmal im persönlichen Gespräch erläutert und Gelegenheit eingeräumt, Fragen zu stellen. Danach gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme in Konformität mit der Erklärung von Helsinki (2013). Eine Kopie der Probandeninformation, sowie der Einverständniserklärung wurde den Probanden ausgehändigt.

Für ihre Teilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 30 Euro.

Während die Probanden im MRT lagen spielten sie ein Glücksradspiel, das Schmerzlinderung als Belohnung und Schmerzsteigerung als Bestrafung implementiert (Details siehe Abschnitt 2.2.4). Als Schmerzreiz wurde eine Hitzestimulation verwendet. Über ein Spiegelsystem (s. Abb.1) wurde den Probanden der Blick auf einen hinter dem MRT angebrachten Monitor ermöglicht, auf dem das Glücksrad und die Anweisungen angezeigt wurden. Hierzu wurde das Programm ‚Presentation‘ (Neurobehavioral Systems, Inc.) verwendet. Auf dem nicht-dominanten Unterarm wurde eine MRT-kompatible Thermosonde (Thermode) zur Applikation der

Hitzereize befestigt, in der dominanten Hand hielten die Probanden die Steuerungseinheit zur Eingabe der unten beschriebenen Aktionen. Auf der Brust der Probanden wurde ein ‚Panic Ball‘ angebracht, die Probanden erhielten die Instruktion diesen zu drücken, wenn sie das Experiment abbrechen wollten. Zum Gehörschutz erhielten Die Probanden Ohrstöpsel.

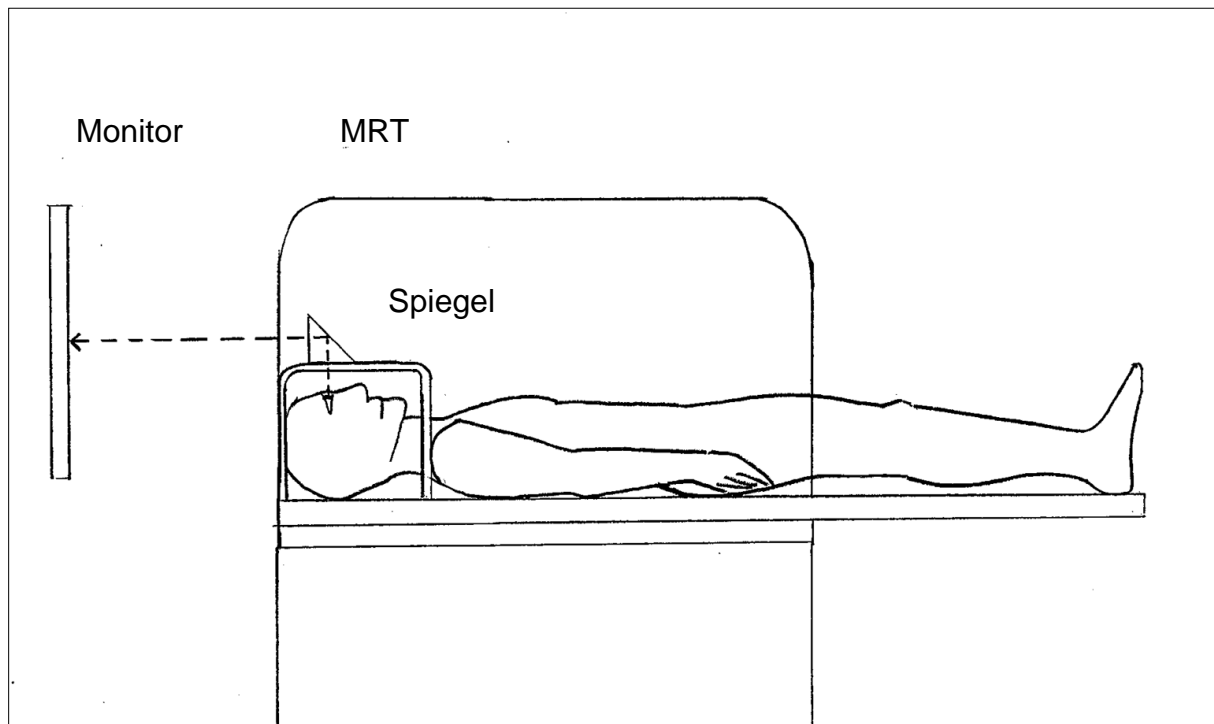


Abb. 1: Skizze des Versuchsaufbaus

2.2.2 Die Hitzestimulation

Während des Glücksradspiels (s.u.) erhielten die Probanden Hitzestimuli, die mithilfe einer Thermode (PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System, Medoc Ltd. Advanced Medical System, Israel) mit einer im Durchmesser ca. 3 cm großen Kontaktfläche auf die Haut appliziert wurden.

Vorher wurde 0,075%ige Capsaicincreme (ABC Wärme-Creme Capsicum Hansaplast med) auf ein 3x3 cm kleines Hautareal auf dem nicht dominanten Unterarm der Probanden aufgetragen. Bei Capsaicin handelt es sich um den aktiven Wirkstoff der Chilischote, der durch eine Aktivierung der temperatursensitiven TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) Ionenkanäle eine brennende, leicht schmerzhaft empfundene Hitze-Sensitivierung erzeugt (Holzer, 1991).

Nach 20 Minuten Einwirkzeit wurde die Creme entfernt und die Thermode am Unterarm befestigt (Dirks, Petersen, & Dahl, 2003; Gandhi, Becker, & Schweinhardt, 2013).

Ziel der Sensitivierung ist es, ausgehend von einer als leicht schmerzhaft empfundenen Temperatur signifikante Schmerzlinderung als Belohnung und -steigerung als Bestrafung zu ermöglichen, ohne dabei einen Temperaturbereich zu verlassen, in welchem kein Risiko für Hautschäden besteht (Gandhi et al., 2013).

Vor dem Glücksradspiel wurde die individuelle Schmerzschwelle der Probanden bestimmt. Zu diesem Zweck erhielten die Probanden 30 Sekunden dauernde Hitzereize und bewerteten deren maximale Schmerzintensität auf einer visuellen

Analogskala (VAS, s. nächster Abschnitt), die auf einem Computerbildschirm eingeblendet wurde. Beginnend bei 35°C wurde die Stimulustemperatur schrittweise um 1°C gesteigert, bis auf der VAS 130 („leicht schmerzhaft“) überschritten wurde. Indem die Stimulustemperatur dann wieder um 0,5 oder 1°C gesenkt wurde, wurde diejenige Temperatur ermittelt, die konstant einer Bewertung von ca. 130 entsprach. Diese wurde dann als *Versuchstemperatur* für das Glücksradspiel verwendet. Generell wird die Stimulationsintensität auf maximal 50 °C beschränkt, um das Risiko von Hautverletzungen zu vermeiden.

2.2.3 Die visuelle Analogskala zur Schmerzbewertung

Die Bewertung der Schmerzintensität durch die Probanden erfolgte auf einer horizontalen VAS von 0 („keine Empfindung“) bis 200 („größter tolerabler Schmerz“), wobei die 100 die Schmerzschwelle repräsentiert. Mittels zweier Tasten konnten die Probanden einen Cursor auf der Skala verschieben, und so ihre Bewertung einstellen. Vor Testbeginn wurden den Probanden der Umgang mit der VAS erläutert um deren korrekte Verwendung sicher zustellen.

2.2.4 Das Glücksradspiel

Ein Glücksradspiel, wie es in ähnlicher Form in der Literatur bereits Anwendung fand (S. Becker et al., 2013; Breiter, Aharon, Kahneman, Dale, & Shizgal, 2001; Ernst et al., 2004), wurde verwendet, um den Spielern das Gewinnen einer Schmerzlinderung zu ermöglichen (s. Abb. 2 und 3).

Hierzu spielten die Probanden am Computer ein Glücksradspiel, bei dem sie eine Schmerzlinderung gewinnen konnten. Die Schmerzreize wurden durch Hitzestimulation dargeboten. Die Schmerzlinderung durch Gewinnen wurde verglichen mit einer Schmerzlinderung ohne Gewinnen, also ohne Bezug zum Verhalten der Probanden. Dabei wurde sich zu Nutzen gemacht, dass schon die Chance auf gewinnen, auch bei zufälligem Ausgang des Spiels, eine Motivation hervor ruft (Clark, Lawrence, Astley-Jones, & Gray, 2009; Dong, Lin, Zhou, & Lu, 2014; Martinez, Bonnefon, & Hoskens, 2009).

Es gab zwei Arten von Durchgängen: Testdurchgänge, in denen die Teilnehmer das Glücksradspiel spielten und Kontrolldurchgänge, in denen sie nicht spielten. In beiden Fällen begann zu Anfang eines Durchgangs die Hitzestimulation in Höhe der vorher festgelegten individuellen Versuchstemperatur, bei der ein leichter Schmerz empfunden wurde (s.o.). Die Probanden wurden gebeten sich einzuprägen, wie sich diese Temperatur anfühlt. Hierfür hatten sie zwei Sekunden Zeit. Im Anschluss wurde den Probanden auf einem Computerbildschirm ein Glücksrad gezeigt, das in drei gleich große, unterschiedlich farbige Segmente (rot, blau, weiß) unterteilt war. In einem Testdurchgang konnten die Probanden nun durch Tastendruck auf der Steuerungseinheit rot oder blau wählen, weiß konnte nicht ausgewählt werden. Dann drehte sich das Rad für vier Sekunden und blieb auf einer Farbe stehen. Die Probanden gewannen, wenn das Rad auf der gewählten Farbe landete, d.h. sie erhielten eine Schmerzlinderung in Form eines Temperaturabfalls; sie verloren, wenn das Rad auf der nicht gewählten Farbe landete, d.h. sie erhielten eine Schmerzsteigerung in Form eines Temperaturanstiegs. Landete das Rad auf weiß, blieb die Temperatur konstant.

Sowohl der Spielausgang ‚Schmerzsteigerung‘ als auch ‚keine Veränderung‘ dienten als Kontrolle, zum Vergleich mit dem Spielausgang ‚Schmerzlinderung‘. Der Ausgang ‚keine Veränderung‘ zur Kontrolle unspezifischer Effekte, wie z.B. Ablenkung. Da Gewinnen und ebenso Verlieren mit Aufregung assoziiert ist (Sokol-Hessner,

Camerer, & Phelps, 2013; Sokol-Hessner et al., 2009), wurde der Ausgang ‚Schmerzsteigerung‘ eingeführt, um sicher stellen zu können, dass die untersuchten Schmerzlinderungseffekte nicht auf Aufregung zurück zu führen sind.

In den Kontrolldurchgängen konnten die Teilnehmer keine der beiden Farben auf dem Rad wählen, sondern mussten einen schwarzen Knopf betätigen bevor sich das Rad drehte. Anders als bei den Testdurchgängen, wurde der Zeiger, der im Testdurchgang das Ergebnis des Glücksrad anzeigt, entfernt. Nachdem das Rad stehen blieb, folgte eine Temperatursteigerung oder –senkung oder keine Veränderung, wie bei den Testdurchgängen. Da der Spieler hier keine Farbe auswählen konnte, hatte die Temperaturänderung keinen Bezug zum Verhalten des Spielers und es gab somit keine Gewinn- oder Verlier-Komponente. Mittels dieses Designs sollte eine spezifische Testung der endogenen Schmerzhemmung durch Schmerzlinderung, die in einem Glücksradspiel gewonnen wurde, ermöglicht werden.



Abb. 2: Das Glücksrad

Während die Probanden den vom Ergebnis des Glücksrad abhängigen Stimulus erhielten bewerteten sie die Schmerzintensität auf der VAS. Direkt im Anschluss wurden sie dann gebeten, die Temperatur der Thermode nun selber so einzustellen, dass die Schmerzwahrnehmung jener Temperatur entspricht, die sie sich zuvor, zu Beginn des Durchgangs, gemerkt hatten. Auf diese Weise wurde ein verhaltensbezogenes Maß (Verhaltensmaß) der Schmerzwahrnehmung implementiert. Die Selbstregulation erfolgte durch die Steuerungseinheit mit zwei Knöpfen, einem zur Temperatursteigerung und einem zur -senkung. Niedrigere selbst eingestellte Temperaturen im Vergleich zur Versuchstemperatur deuten auf eine Sensitivierung, höhere auf eine Habituation hin.

Jeder Proband durchlief insgesamt 42 Durchgänge. Davon 21 Testdurchgänge: sieben mal Gewinnen, sieben mal Verlieren, sieben mal keine Temperaturänderung; sowie 21 Kontrolldurchgänge: sieben mal Temperatursteigerung, sieben mal -abfall, sieben mal keine Veränderung. Die Reihenfolge der Durchgänge wurde pseudorandomisiert, d.h. sie wurde im Vorfeld fest programmiert, erschien den Probanden jedoch zufällig. Diese waren sich nicht bewusst, dass der Spielausgang nicht mit ihrer Farbwahl korrelierte. Auf diese Weise sollte eine Beeinflussung der untersuchten Effekte durch Lernen und assoziiertes Entscheidungsverhalten vermieden werden.

Die Schmerzlinderung wurde durch eine Reduktion um 3°C, die Schmerzsteigerung durch einen Anstieg um 1°C implementiert, sowohl in den Test- als auch Kontrolldurchgängen. Diese Beträge wurden in Pilotstudien ermittelt, mit dem Ziel

eindeutige Schmerzlinderung bzw. -steigerung zu induzieren, in einem für die Probanden tolerablen Bereich.

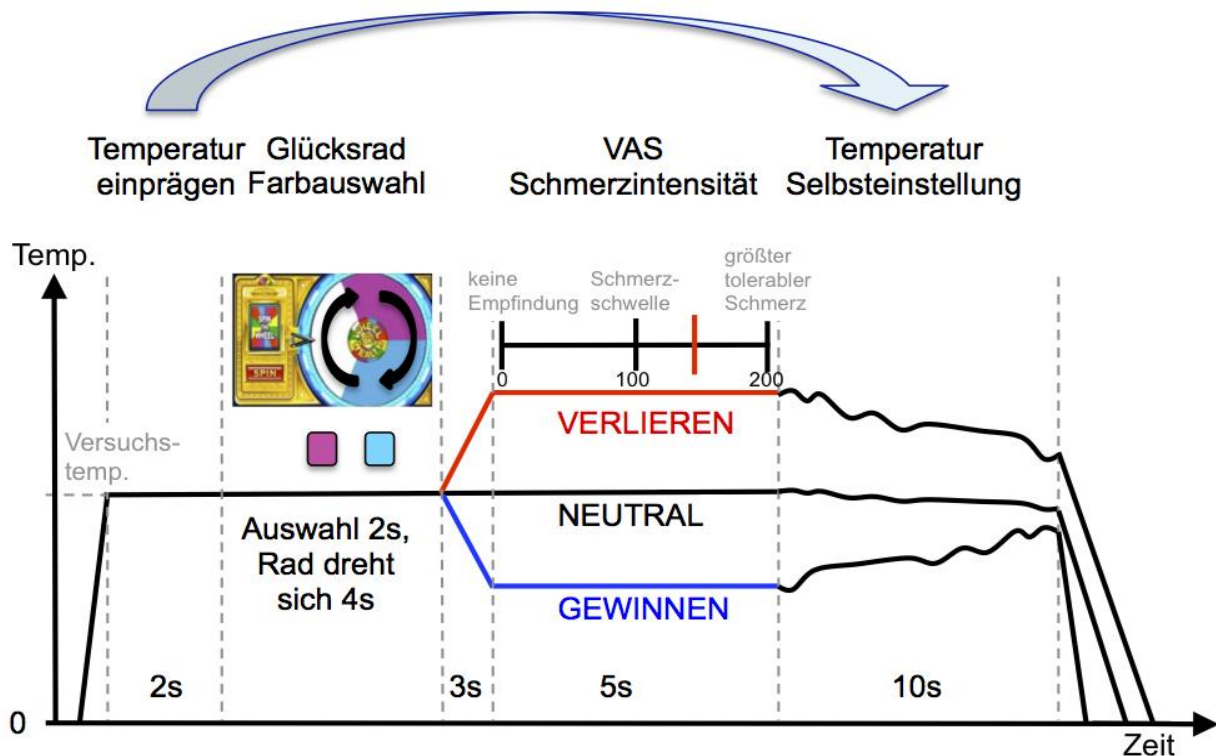


Abb. 3: Der Spielablauf

2.2.5 Die fMRT-Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte an einem 3 Tesla Magnetresonanztomografen (Siemens TIM Trio) mit Kopfspule. Für die funktionelle Bildgebung wurden Blut-Sauerstoff-abhängige ('blood oxygenation level dependent', BOLD) T2*-gewichtete Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenzen verwendet (Echozeit (TE) = 30 Millisekunden (ms), Repetitionszeit (TR) = 2320 ms, Matrixgröße 64 x 64). Es wurden 44 Schichten mit einer axialen Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtabstand von 3 mm in absteigender Reihenfolge erstellt. Die Erstellung der BOLD-Sequenzen erfolgte während des drei sekundigen Intervalls der Temperaturänderung (s. Abb. 3).

Zur anatomischen Lokalisation der funktionellen Daten wurden von jedem Individuum hoch auflösende T1-gewichtete Aufnahmen des Schädels unter Verwendung einer dreidimensionalen Gradientenechosequenz (MPRAGE) angefertigt (TE = 2,32 ms, TR = 1900 ms).

2.3 Statistische Auswertung

Ein Proband wurde zweimal untersucht, da beim ersten mal das Reizdarbietungs-Programm mehrmals abstürzte und daher keine verwertbaren Daten zu erheben waren.

Bei einem Proband wurde der Durchgang Nummer 20 (von 42) nicht aufgezeichnet. Somit wurden in die Auswertung bei diesem Probanden nur 41 Durchgänge einbezogen.

Beim Verhaltensmaß wurde der erste Durchgang von Proband Nummer sechs aus der Auswertung entfernt, da der Wert mehr als drei Standardabweichungen über dem Mittelwert lag.

Es wurde der Einfluss der Belohnung, in Form des Gewinnens im Glücksradspiel, auf die beiden abhängigen Variablen VAS-Bewertung der Schmerzintensität und Verhaltensmaß der Schmerzwahrnehmung analysiert. Dabei wurde untersucht ob zwischen Test- und Kontrolldurchgang ein signifikanter Unterschied vorlag. Bei der VAS-Bewertung dienten die absoluten Werte auf der Rating-Skala von 0 bis 200 als Ausgangsdaten. Bei der Selbstregulation die Temperaturdifferenz (ΔT) zwischen der Versuchstemperatur, die sich die Probanden zu Beginn eines Durchgangs einprägen sollten, und der selbst eingestellten Temperatur am Ende eines Durchgangs. Ein positives ΔT bedeutet, dass die Probanden eine Temperatur unterhalb der Versuchstemperatur einstellten, die als gleich schmerzhaft empfunden wurde, also eine Sensitivierung stattgefunden hatte. Unsere Hypothese besagt, dass die Probanden weniger stark sensibilisierten (kleineres ΔT), wenn sie das Glücksradspiel spielten und eine Schmerzlinderung gewannen (Testdurchgang), als wenn sie eine Schmerzlinderung ohne Gewinnen erhielten (Kontrolldurchgang). Für die VAS-Bewertung wurde entsprechend eine niedrigere Bewertung der Schmerzintensität in den Testdurchgängen erwartet. Für den Spieldurchgang Schmerzsteigerung wurde erwartet, dass die Probanden aufgrund von Bestrafungseffekten in Testdurchgängen stärker sensibilisieren als in Kontrolldurchgängen bzw. in Testdurchgängen eine höhere VAS-Bewertung abgeben.

Die abhängigen Variablen waren normalverteilt (Schiefe/SD und Kurtosis/SD < 1,96).

Mittels T-Tests für abhängige Stichproben wurden paarweise Vergleiche zwischen Test- und Kontrolldurchgängen für die Mittelwerte der drei möglichen Spielverläufe (Schmerzsteigerung, keine Veränderung, Schmerzlinderung) durchgeführt, d.h. Test vs. Kontrolle für Schmerzsteigerung, Test vs. Kontrolle für keine Veränderung und Test vs. Kontrolle für Schmerzlinderung. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt und für multiples Testen Bonferoni-korrigiert ($\alpha/\text{Anzahl der Tests}$). Zudem wurde als Maß der Effektstärke Cohen's d (Cohen, 1988) berechnet.

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (v. 24.0, IBM SPSS Statistics, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

2.4 Auswertung der fMRT-Daten

Die gesamte Bildverarbeitung und statistische Analyse wurde mit dem FSL Software Paket (FMRIB's Software Library, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>; (Smith et al., 2004)) durchgeführt.

Zunächst wurden die MR-Daten vom DICOM in das NifTI-Format mit Hilfe von MRIConvert (University of Oregon, <http://lcni.uoregon.edu/downloads/mriconvert>) konvertiert und mit Fslview auf grobe Fehler, wie z.B. eine unvollständige Abbildung des Gehirns oder eine Bildüberlagerung durch Artefakte, kontrolliert. Um die Daten analysieren zu können, war eine Vorverarbeitung in mehreren Schritten notwendig. Zunächst wurden die MPRAGE-Sequenzen mit dem Fsl-Tool 'fslorient2std'

entsprechend dem Standard des Montreal Neurological Institute (MNI) neu ausgerichtet und mit Hilfe des Brain Extraction Tools von abgebildeten Strukturen, die nicht zum Gehirn gehören befreit.

Auf Ebene der einzelnen Probanden wurde mit Hilfe des MCFLIR (Motion correction FMRIB's Linear Registration)-Tools für unwillkürliche Kopfbewegung korrigiert. Zur Glättung der Signalfrequenzen benachbarter Voxel wurde ein low pass-Filter angewendet (spatial smoothing; Gauss'scher Kernel, full width at half-maximum: 5mm). Die EPI-Sequenzen wurden auf die anatomischen MPRAGE-Sequenzen der einzelnen Individuen coregistriert und anschliessend mittels linearer Transformation (FMRIB's Linear Image Registration Tool, FLIRT (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002) an eine Standard-Gehirn-Schablone (MNI152_T1_2mm_brain) aus der Fsl-Datenbank angepasst (normalisiert). Durch die Umrechnung auf das Standard-MNI-Koordinatensystem wird ermöglicht, durch Nutzung der Atlasfunktion in Fslview, der Aktivierung aus dem BOLD-Kontrast eine anatomische Lokalisation zuzuordnen. Außerdem wurde ein Highpass-Filter für Signalfrequenzen unter 100 s eingesetzt.

Auf die funktionellen Datensätze wurde ein Allgemeines Lineares Modell (General Linear Model, GLM) angewendet, um die hemodynamische Reaktion während des fünf sekündigen Intervalls, in dem sich je nach Spielausgang die Temperatur steigerte, gleich blieb oder verminderte (s. Abb. 3), zu modellieren. Die sechs möglichen Spielausgänge (Schmerzsteigerung, keine Veränderung, Schmerzlinderung, jeweils als Test- und Kontrolldurchgang) wurden als Regressoren mit der Gamma-hemodynamischen Responsefunktion konvuliert und die ersten zeitlichen Ableitungen eingeschlossen. So wurde für jedes Voxel für jede der sechs Spielausgänge eine Zeitreihe der hemodynamischen Antwort vorhergesagt und anhand der entsprechenden Kontraste Parameterschätzungen für die Übereinstimmung von Modell und Daten abgeleitet ($Y = \beta X + e$). Der Begriff ‚Kontrast‘ beschreibt in diesem Zusammenhang die statistische Evaluation, ob es durch den experimentellen Stimulus zu einer signifikanten Änderung der Aktivierung innerhalb eines Voxels kommt. Für jeden Spielausgang wurde außerdem ein negativer Kontrast berechnet um Deaktivierung darzustellen. Für die Änderung der Parameter (β) für jedes Voxel in Reaktion auf den Stimulus (Aktivierung/Deaktivierung) wurde eine T-Statistik berechnet, und so die Karten mit den Aktivierungsmustern durch fsl erstellt.

Bei drei Probanden musste das Experiment jeweils einmal für wenige Minuten unterbrochen werden, das Reizdarbietungs-Programm abstürzte. Es konnte in allen Fällen schnell mit dem folgenden Durchgang fortgefahren werden, jedoch entstanden so bei den betreffenden drei Subjekten jeweils zwei funktionelle Datensätze. Daher mussten vor der Analyse der gesamten Stichprobe bei diesen Subjekten zusammenführende Analysen durchgeführt werden, um *eine* Analyse als Quelle für die Gruppenanalyse zu erhalten. Diese wurde mit einem Fixed-Effects-Modell für die sechs Kontraste (entsprechend der sechs Spielausgänge), sowie für die Differenzkontraste Schmerzlinderung durch Gewinnen minus zufällige Schmerzlinderung und Schmerzsteigerung durch verlieren minus zufällige Schmerzsteigerung durchgeführt.

Als Regionen von Interesse (Regions of interest, ROI), die potentiell für die Vermittlung der schmerzhemmenden Effekte von Schmerzlinderung als Belohnung verantwortlich sein könnten, wurden orbitofrontaler Kortex (OFC), anteriores Cingulum (ACC) und ventrales Striatum identifiziert (s. Abschnitt 1.2). Weitere ROIs

waren klassische Schmerzregionen wie Insula und primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex (SI, SII). Bei der anatomischen Lokalisation der funktionellen Daten wurden die ROIs mit Hilfe des Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas und des Juelich Histological Atlas, die in Fslview integriert sind, definiert. Als Minimum für die Signalintensität in einer ROI wurde ein Wert von 30% angesetzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Motivationale Schmerzinhibition – Verhaltensmaß

Wie erwartet, führten die ca. 20 Sekunden (Dauer eines Durchgangs) dauernden Hitzereize während des Glücksradspiels bei den Probanden zu einer Sensibilisierung, d.h. es wurden generell Temperaturen eingestellt, die unterhalb der Versuchstemperatur lagen (positives delta T, s. Abb. 4). Bei dem Ergebnis ‚keine Veränderung‘ lag die selbsteingestellte Temperatur im Durchschnitt 1,4°C unter der Temperatur zu Beginn des Durchgangs (Mittelwert (MW) keine Veränderung, Testdurchgang = 1,31, Standardabweichung (SD) = 1,31; MW keine Veränderung, Kontrolldurchgang = 1,49, SD = 1,13; MW 1,40°C, SD 1,03°C).

Das Verhaltensmaß zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Test und Kontrolldurchgängen für den Spielausgang Schmerzlinderung: Es konnte gezeigt werden, dass eine Schmerzlinderung, die gewonnen wurde, die Schmerzwahrnehmung stärker senkt, als eine Schmerzlinderung ohne Gewinnen: 9 von 10 Probanden stellten nach einem Temperaturabfall in den Testdurchgängen eine höhere Temperatur ein (kleineres delta T, MW = 2,33, SD = 0,73), als in den Kontrolldurchgängen (MW = 2,96, SD = 1,00, $T(9) = 2,97$, $p = 0,016$, Cohen's $d = 0,72$; s. Abb. 4, 5 und 6). Dieser Unterschied war auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ($\alpha = 0,05/3 = 0,017$) signifikant.

Weder für den Spielausgang ‚Schmerzsteigerung‘ ($p = 0,777$), noch für ‚keine Veränderung‘ ($p = 0,430$), gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Test- und Kontrolldurchgängen.

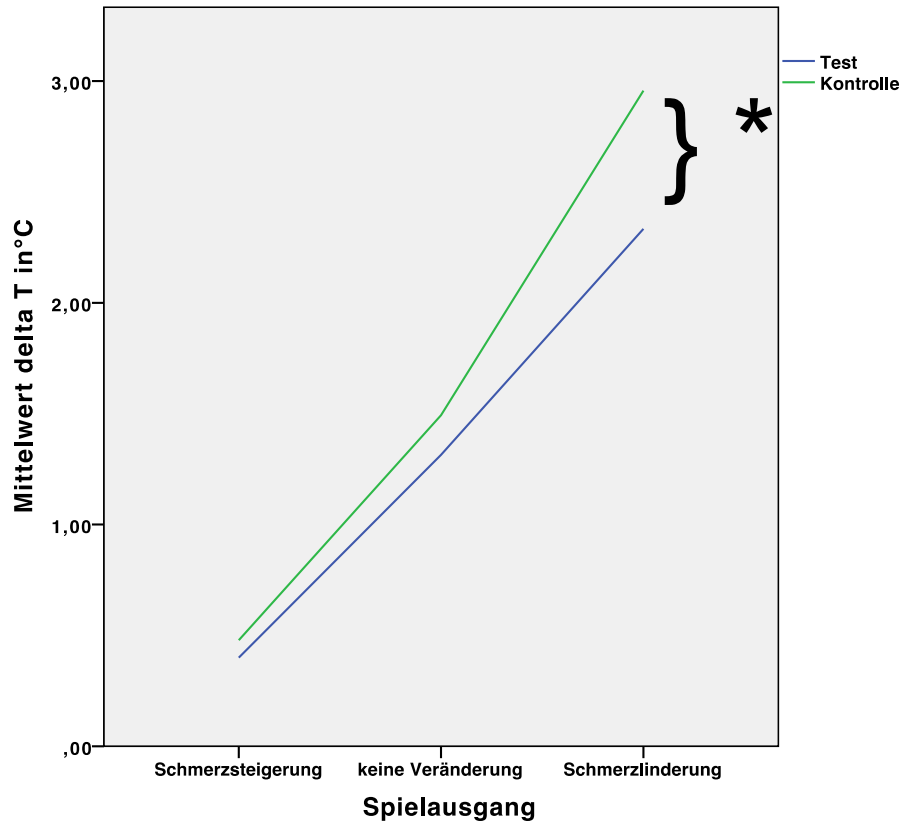


Abb. 4: Mittelwerte für das Verhaltensmaß der Schmerzwahrnehmung (delta T) in °C bei Test- und Kontrolldurchgängen für die Spielverläufe Schmerzsteigerung, keine Veränderung und Schmerzlinderung.

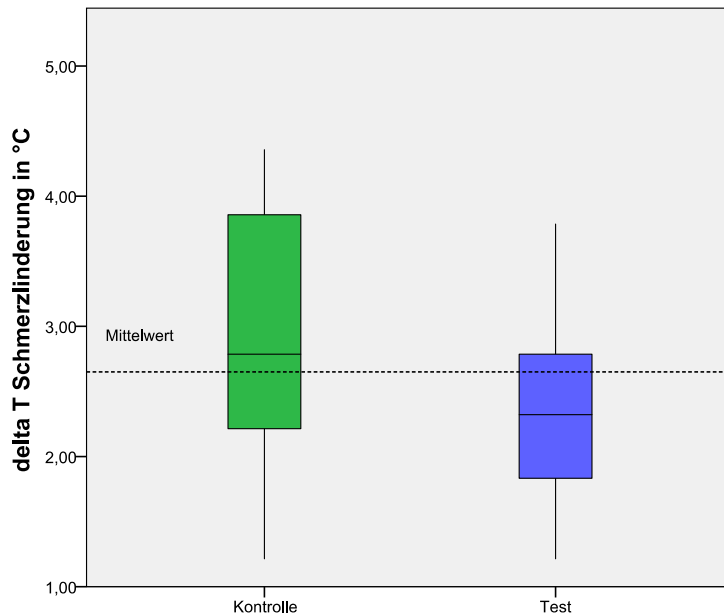


Abb. 5: Boxplots der Verteilungen der Werte für delta T beim Spielausgang Schmerzlinderung im Vergleich zwischen Test- und Kontrolldurchgängen.

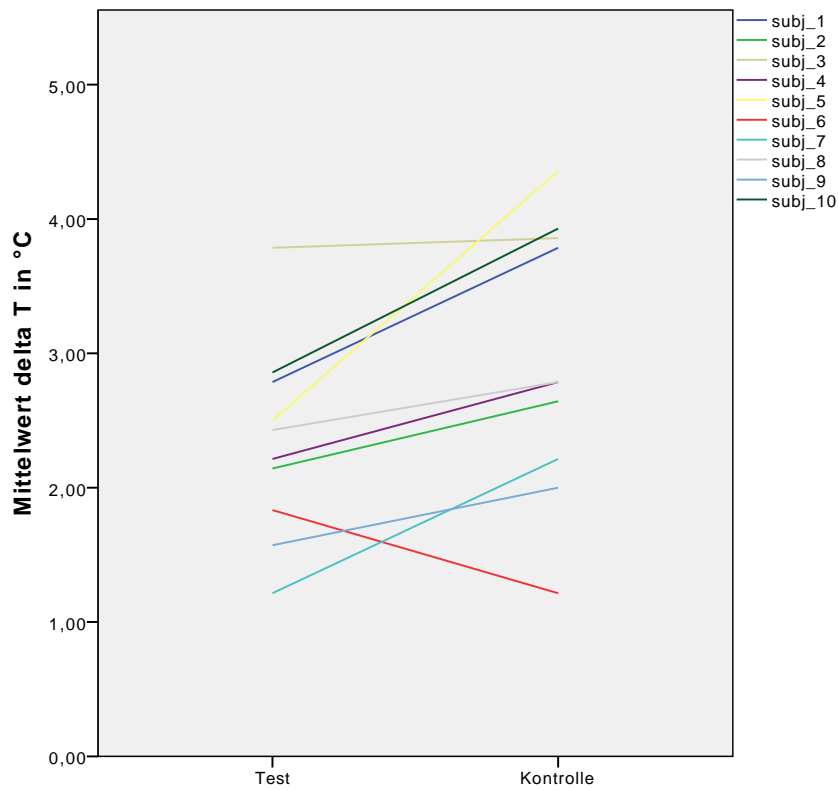


Abb. 6: Mittelwerte für delta T Schmerzlinderung der einzelnen Probanden: 9 von 10 stellten in den Kontrolldurchgängen eine niedrigere Temperatur ein als in den Testdurchgängen (größeres delta T).

3.2 Motivationale Schmerz inhibition – VAS-Bewertungen

Die mittlere VAS-Bewertung der Schmerzintensität für den Spielausgang keine Veränderung lag bei 129,3, SD 19,55 (MW keine Veränderung, Testdurchgang = 131,63, SD = 20,37; MW keine Veränderung, Kontrolldurchgang = 126,99, SD = 19,57).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Verhaltensmaß bewerteten die Probanden die Schmerzintensität nach einer gewonnenen Schmerzlinderung (Test-Durchgang) auf der VAS höher (MW = 98,29, SD = 29,71) als nach einer Schmerzlinderung ohne Gewinnen im Kontroll-Durchgang (MW = 91,61, SD = 24,36, $p = 0,046$, Cohen's $d = 0,25$; s. Abb. 7). Dieses Ergebnis widerspricht der Hypothese der endogenen Schmerzhemmung durch Belohnungseffekte. Korrigiert man das α nach der Bonferroni-Methode für multiples Testen ($0,05/3 = 0,017$) ist das Ergebnis jedoch nicht signifikant. Auch war die Effektstärke bei der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität kleiner als bei der mit Hilfe des Verhaltensmaß erfassten Schmerzwahrnehmung (Cohens $d = 0,25$ vs. Cohens $d = 0,71$).

Nach Cohen handelt es sich bei Werten für d zwischen 0,2 und 0,5 um einen kleinen, zwischen 0,5 und 0,8 um einen mittleren und über 0,8 um einen starken Effekt.

Weder für den Spielausgang Schmerzsteigerung ($p = 0,171$), noch für ‚keine Veränderung‘ ($p = 0,106$), gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Test- und Kontrolldurchgängen.

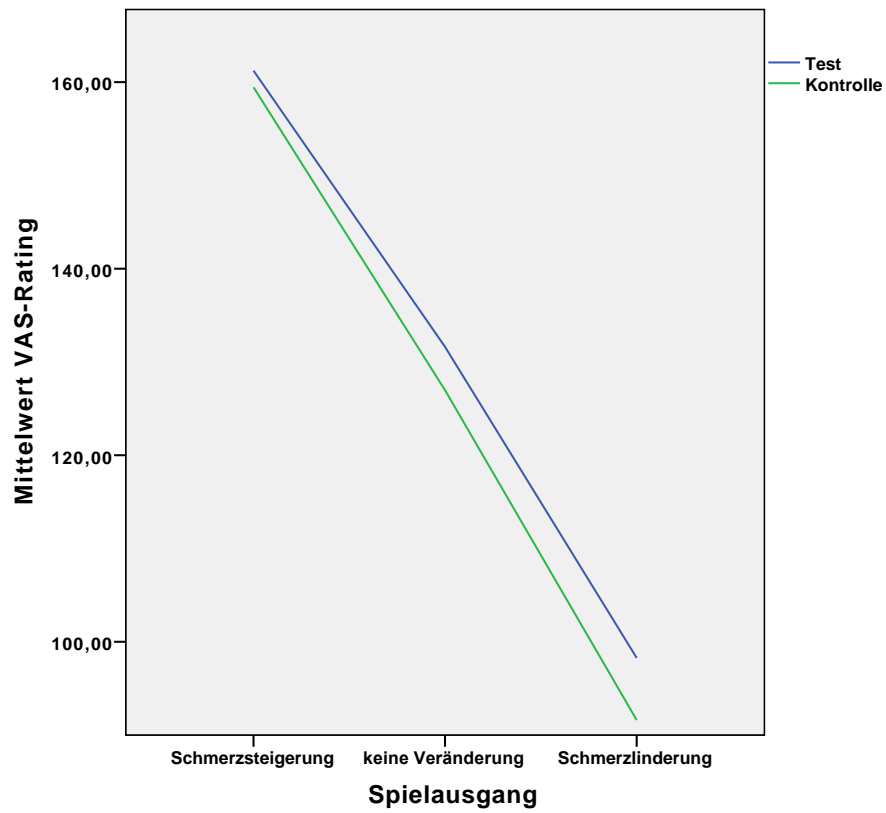


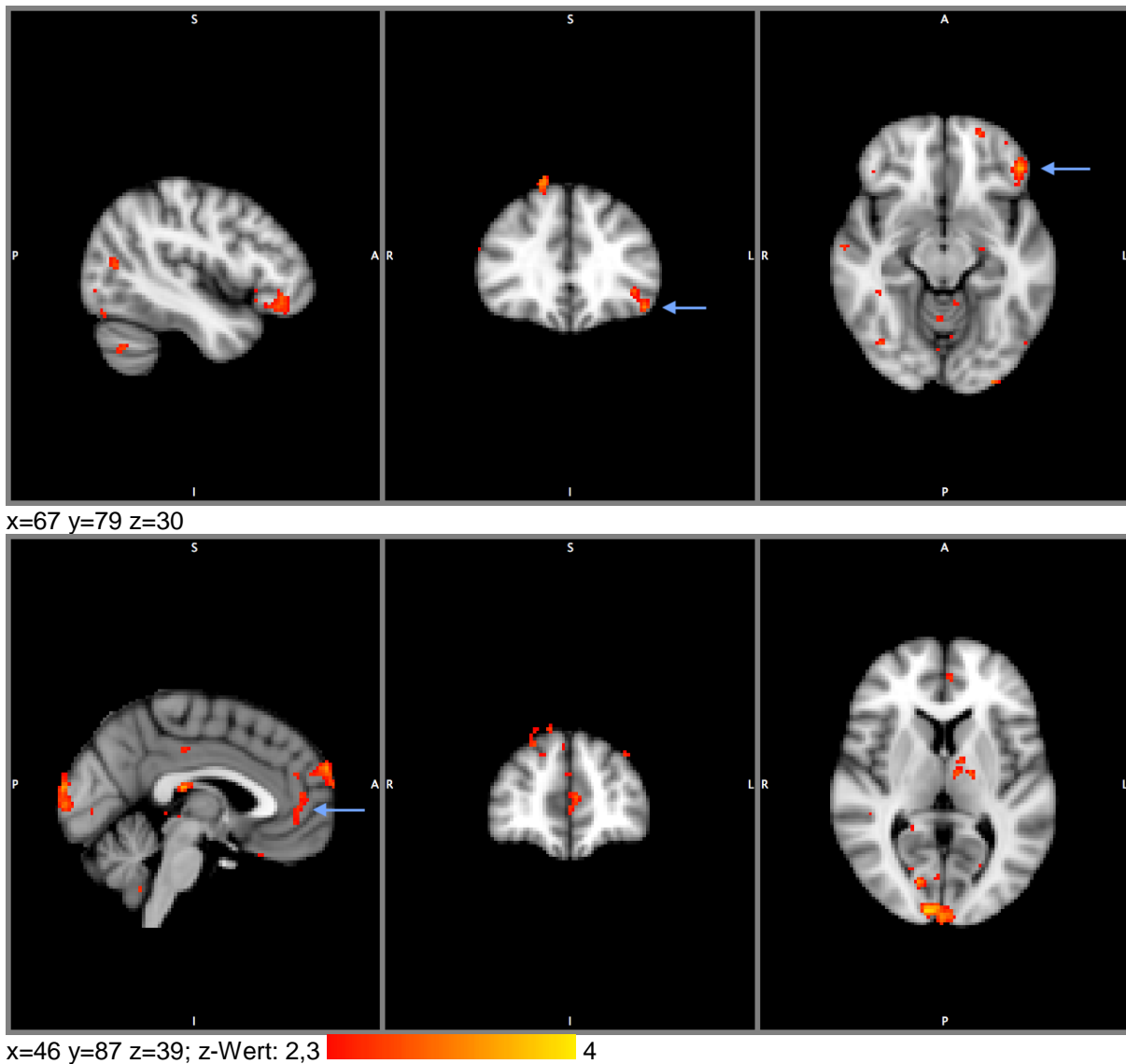
Abb. 7: Mittelwerte der Schmerzbewertung auf der Rating-Skala bei Test- und Kontrolldurchgängen für die Spielverläufe Schmerzsteigerung, keine Veränderung und Schmerzlinderung.

3.3 Neurale Korrelate motivationaler Schmerzinhibition

Im Folgenden werden die Differenzkontraste vorgestellt, um den Unterschied zwischen Test- (Schmerzlinderung als Gewinn) und Kontrolldurchgängen (zufällige Schmerzlinderung) zu zeigen. Zu den jeweiligen Einzeleffekten der Kontroll- und Testdurchgänge für Schmerzsteigerung und Schmerzlinderung siehe Anhang.

3.3.1 Differenzkontrast Aktivierung Schmerzlinderung mit Gewinnen vs. Schmerzlinderung ohne Gewinnen, unkorrigiert

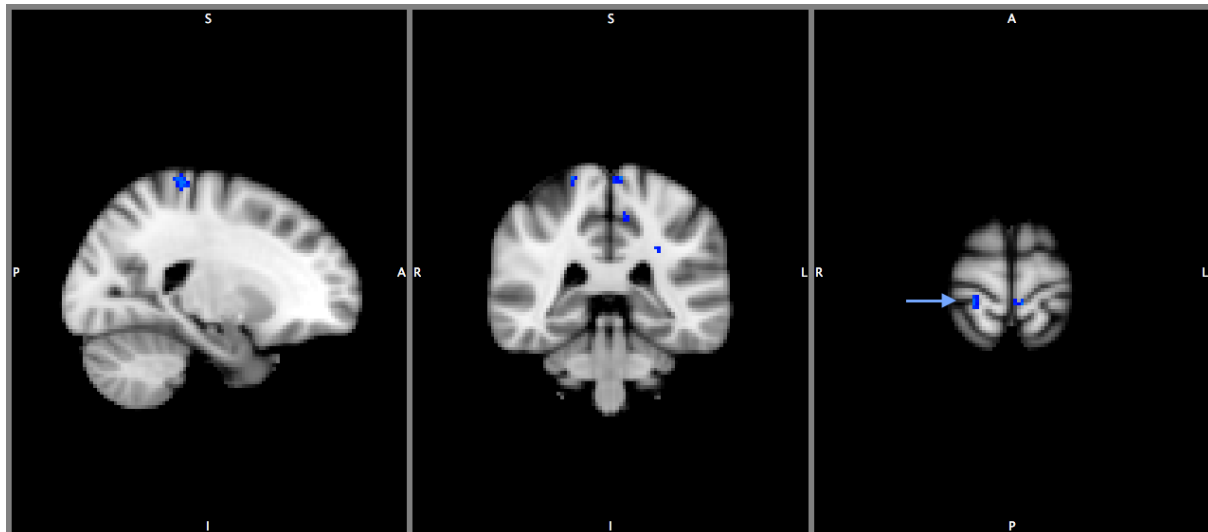
In diesem Kontrast wurde durch Differenzbildung untersucht, welche Regionen nach einer Schmerzlinderung durch Gewinnen im Glücksradspiel (Testdurchgang) stärker aktiviert sind, als bei einer Schmerzlinderung ohne Gewinnen (Kontrolldurchgang), summiert über alle untersuchten Individuen. In den unkorrigierten Z-Statistikarten zeigt sich ein deutliches Aktivierungscluster im linken lateralen OFC. Auch im ACC findet sich scheinbar eine Mehraktivierung nach Schmerzlinderung durch Gewinnen. Dieses Cluster kommt jedoch durch Deaktivierung im Kontrolldurchgang zustande, die sich aufgrund der Differenzbildung als Aktivierung darstellt.

**Abb. 8:**

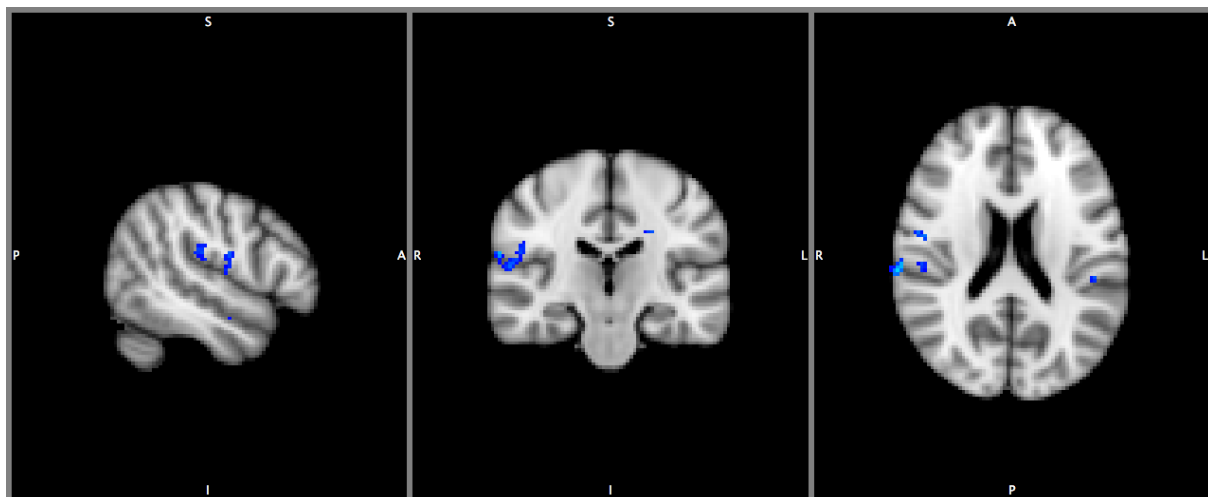
Fsl Z-Statistik-Karte Differenz Schmerzlinderung mit Gewinnen und ohne Gewinnen (unkorrigiert). Die Abb. zeigt Aktivierungsscluster im linken lateralen orbitofrontalen Kortex und scheinbar im anterioren Cingulum (blaue Pfeile) nach Temperatursenkung infolge des Spielausgangs Gewinnen, wenn man die Aktivierung nach Temperatursenkung ohne Gewinnen abzieht. Es wurde ein Intensitätsthreshold von $Z = 2,3$ (entspricht einem p-Wert von 0,01) angewendet. Die Z-Karte wird in radiologischer Konvention dargestellt (L: Links, R: Rechts, S: Superior, I: Inferior, A: Anterior, P: Posterior) und wurde hinterlegt mit einer Standard-Gehirn-Schablone der Fsl-Datenbank (MNI152_T1_2mm_brain). Die Scheibenkoordinaten beziehen sich auf den stereotaktischen MNI_152 Raum.

3.3.2 Differenzkontrast Deaktivierung Schmerzlinderung mit Gewinnen vs. Schmerzlinderung ohne Gewinnen, unkorrigiert

In diesem Kontrast wurde untersucht, welche Regionen nach einer Schmerzlinderung ohne Gewinnen (Kontrolldurchgang) stärker aktiviert sind als nach einer Schmerzlinderung mit Gewinnen im Glücksradspiel (Testdurchgang), summiert über alle untersuchten Individuen. In den unkorrigierten Z-Statistik-Karten zeigt sich ein Aktivierungscluster im rechten Gyrus postcentralis.



$x=34$ $y=45$ $z=72$



$x=20$ $y=51$ $z=47$; z-Wert: 2,3 3,4

Abb 9: Fsl Z-Statistik-Karte Differenz Schmerzlinderung mit Gewinnen und ohne Gewinnen (unkorrigiert). Die Abb. zeigt ein negatives Aktivierungscluster (Deaktivierungscluster) im rechten Gyrus postcentralis (primärer somatosensorischer Kortex, SI, blauer Pfeil) und im parietalen Operculum (sekundärer somatosensorischer Kortex, SII) nach Temperatursenkung infolge des Spielausgangs Gewinnen, wenn man die Deaktivierung nach Temperatursenkung ohne Gewinnen abzieht. Es wurde ein Intensitätsthreshold von $Z = 2,3$ (entspricht einem p-Wert von 0,01) angewendet.

4 DISKUSSION

Das hier beschriebene Experiment konnte zeigen, dass Schmerzlinderung als Belohnung schmerzhemmende Effekte hat, die diejenigen einer reinen Schmerzlinderung übersteigen. Diese Effekte wurden in der verhaltensbezogenen Messung der Schmerzempfindung beobachtet, nicht aber bei der Bewertung der wahrgenommenen Schmerzintensität mittels VAS. Das Ergebnis liefert Hinweise, dass Schmerzlinderung, die eine Belohnung für ein zuvor gezeigtes Verhalten darstellt, eine Möglichkeit zur Aktivierung eines endogenen Schmerzhemmungsmechanismus bietet. Dieser Mechanismus wird möglicherweise durch den hemmenden Einfluss von OFC und ACC auf schmerzverarbeitende Regionen wie z.B. den somatosensorischen Kortex vermittelt.

4.1 Die Implementation von Schmerzlinderung als Belohnung

In unserer Studie spielten die Probanden in den Testdurchgängen ein Glücksradspiel, bei dem sie Schmerzlinderung gewinnen konnten. Durch die Chance auf Gewinnen, befanden sich die Probanden in einem motivierten Zustand. Da der Spielausgang pseudorandomisiert war, hatten die Probanden keinen direkten Einfluss darauf, ob sie eine Schmerzlinderung erhielten, konnten diese also nicht durch gezieltes Verhalten herbeiführen. Jedoch kann das Individuum durch eine Glücksspielaufgabe, bei der es z.B. eine Farbe wählen kann, in einen motivierten Zustand versetzt werden, da so die Illusion entsteht, den Spielverlauf beeinflussen zu können (Clark et al., 2009; Dong et al., 2014; Martinez et al., 2009). Diese Motivation ist entscheidend, damit der Spielausgang ‚Schmerzlinderung‘ im Testdurchgang als Belohnung empfunden wird. So kann für die hier nachgewiesenen Effekte von Schmerzlinderung als Belohnung auch der Begriff ‚motivationale Schmerzlinderung‘ verwendet werden.

Becker et al konnten bereits 2013 zeigen, dass eine monetäre Belohnung die Schmerzempfindung reduziert (S. Becker et al., 2013). Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie lieferte einen Beleg dafür, dass Schmerzlinderung, die als Belohnung fungiert, den gleichen Effekt hat. Damit konnten die Ergebnisse von Becker et al (S. Becker, Gandhi, Kwan, Ahmed, & Schweinhardt, 2015) repliziert werden. Darüber hinaus lieferte unser Experiment Hinweise auf die neuronalen Korrelate motivationaler Schmerzlinderung.

4.2 Warum zeigte nur das Verhaltensmaß den gesuchten Effekt?

Bereits frühere Arbeiten (S. Becker, Kleinbohl, Baus, & Holzl, 2011; Holzl, Kleinbohl, & Huse, 2005) konnten zeigen, dass Schmerzlinderung als negativer Verstärker eine Verhaltensänderung bewirken kann und damit einen Mechanismus für operantes Lernen darstellt. Hingegen zeigten subjektive Schmerzbewertungen nicht die gewünschten Effekte. Daraus lässt sich folgern, dass implizite Methoden, wie das hier verwendete Verhaltensmaß, möglicherweise besser geeignet sind, Schmerzlinderungseffekte zu detektieren. Kleinböhl et al (Kleinbohl et al., 1999) verwendeten in ihrer Studie ebenfalls sowohl ein verhaltensbezogenes als auch ein subjektives Schmerzmaß um die Sensitivierung durch Hitzestimulation bei Gesunden und Schmerzpatienten zu untersuchen. Das verhaltensbezogene Maß zeigte dabei

einen deutlicheren Unterschied zwischen Gesunden und Schmerzpatienten und ermöglichte zudem eine Differenzierung der beiden unterschiedlichen untersuchten Schmerzsyndrome (Kopfschmerzen und muskuloskeletale Schmerzen) im Vergleich zur subjektiven Schmerzbewertung. Die Autoren deuteten dies als Hinweis darauf, dass die Methode der Temperaturregelung im Kontext der zentralen Sensitivierung, ein wichtiger Mechanismus bei der Entstehung chronischer Schmerzen, besondere Relevanz hat. Cowey (Cowey, 2004) beschrieb, dass verbale Bewertungen stärker durch soziale und kognitive Störvariablen beeinflusst werden, als verhaltensbezogene Maße. Wie gezeigt werden konnte (S. Becker, Kleinbohl, & Holzl, 2012; Holzl et al., 2005), können bereits kleine Reizänderungen, die nicht bewusst wahrgenommen werden, als Verstärker wirken und eine Verhaltensänderung konditionieren. Diese Reizänderungen werden von der subjektiven Bewertung der Schmerzintensität nicht erfasst, da diese ja einen bewussten Prozess darstellt. Dies könnte darauf hindeuten, dass die mittels Verhaltensmaß gemessene Schmerzwahrnehmung der subjektiven Schmerzbewertung durch VAS oder ähnliches aufgrund höherer Sensitivität überlegen ist.

4.3 Neuroanatomische Korrelate der motivationalen Schmerzlinderung

Die in dieser Arbeit thematisierte Interaktion von Schmerz und Belohnung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit, dies bestätigen auch zahlreiche andere Arbeiten, in den neuronalen Zentren des Frontallappens verarbeitet. Hierzu gehören der orbitofrontale Kortex und das anteriore Cingulum. In beiden Regionen unterscheidet die Literatur weitere Subregionen, auf deren Differenzierung jedoch in der vorliegenden Analyse aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet wurde.

Insbesondere der orbitofrontale Kortex kommt aufgrund seiner bisher bekannten Funktionen, sowie seiner anatomischen Lage für die Vermittlung der zusätzlichen schmerzlindernden Effekte von belohnender Schmerzlinderung in Frage. Zum einen kodiert der OFC den subjektiven Wert einer tatsächlichen, sowie auch einer potentiellen Belohnung (siehe oben). Hierdurch kommt ihm eine wichtige Rolle beim Entscheidungsprozess zu, wenn es darum geht, Handlungsalternativen im Hinblick auf ihr Belohnungspotential gegeneinander abzuwägen (Grabenhorst & Rolls, 2011). Auch für Lernen hat der OFC eine Bedeutung. Die Assoziation eines Reizes mit einem Belohnungswert, die im Verlauf zu einem konditionierten oder erlernten Verhalten führt, findet wohl ebenfalls im OFC statt. Zum anderen zeichnet den OFC seine anatomische Konnektivität aus. Er weist reziproke Verbindungen zu zahlreichen Kortexarealen, insbesondere zum anterioren Cingulum und zur Insula, sowie auch zu den somatosensorischen Kortexarealen auf (Kringelbach, 2005). Bei allen genannten Regionen handelt es sich um schmerzverarbeitende Kortexareale, die Teil der neurologischen Schmerzsignatur sind (Wager et al., 2013). Wie schon erwähnt, konnte gezeigt werden, dass die Ausschüttung endogener Opioiden im OFC ein neurochemisches Korrelat des Placeboeffektes bei Schmerzen darstellt (siehe oben). Ebenso geht die Schmerzhemmung durch positive Emotionen, hervorgerufen durch z.B. positive Bilder oder Bilder romantischer Partner, mit einer Aktivierung im ventromedialen prefrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex einher (Roy, Piche, Chen, Peretz, & Rainville, 2009; Younger, Aron, Parke, Chatterjee, & Mackey, 2010). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Manifestation von Belohnungseffekten im OFC, die sich auf die Schmerzsensitivität auswirken. Ein Effekt der auch in der vorliegenden Studie zum Tragen gekommen sein könnte (siehe folgende Abschnitte). Becker et al (S. Becker et al., 2017) führten kürzlich eine dem hier vorgestellten Projekt sehr ähnliche Studie durch, bei der die Probanden ebenfalls ein Glücksradspiel spielten und dabei

Geld gewinnen konnten. Man konnte zeigen, dass auch die Schmerzhemmung durch Geldgewinn mit einer Aktivierung im OFC einhergeht. Die Daten weisen darauf hin, dass der OFC diesen Effekt mediiert.

Der ACC erhält nozizeptiven Input vom Thalamus und von der Insula und unterhält reziproke Verbindungen zu präfrontalen Kortexarealen (Bushnell, Ceko, & Low, 2013; Navratilova et al., 2015). Während die somatosensorischen Kortices eher für die diskriminativen Aspekte der Schmerzwahrnehmung (z.B. Ortslokalisierung, Schmerzdauer) verantwortlich sind, findet die Verarbeitung der emotionalen und motivationalen Aspekte eher im ACC und in der Insula statt. So konnte gezeigt werden, dass affektive Schmerzwahrnehmung mit Aktivierungen im ACC korreliert (Rainville, Duncan, Price, Carrier, & Bushnell, 1997). fMRT Studien an Tieren und Menschen konnten Aktivierungen im ACC in Folge der Beendigung eines Schmerzreizes und in Folge des Wegfalls zu erwartender Schmerzen nachweisen (Becerra, Navratilova, Porreca, & Borsook, 2013; Navratilova et al., 2015).

Hieraus leiteten Navratilova et al ab, dass der Belohnungswert einer Schmerzlinderung durch die Ausschüttung von endogenen Opioiden im ACC kodiert wird. Passend hierzu konnten Petrovic et al (Petrovic et al., 2008) zeigen, dass die Gabe von Naloxon, einem Opioid-Rezeptor-Antagonist, zu einer geringeren Aktivierung im ACC als Reaktion auf eine Belohnung führt. Dies könnte eine Erklärung für die hier beobachtete Deaktivierung im ACC in der Kontrollbedingung liefern, obgleich keine echte Mehraktivierung im ACC in der Testbedingung nachgewiesen werden konnte.

Der OFC vermittelt die Antizipation einer zukünftigen Belohnung (siehe oben, erwähnte Arbeiten zum Placeboeffekt). In Erwartung des Gewinns könnte es ausgehend vom OFC zu einer ‚Bahnung‘ (engl. ‚Facilitation‘) hemmender Verbindungen zu sensorischen Kortexarealen, bzw. auch zur Aktivierung deszendierender hemmender Bahnen kommen. Wenn die Belohnung in Form der Schmerzlinderung eintritt, wird dies durch ACC (Opioidsignal) und OFC (Dopaminsignal) verarbeitet. Der ACC kommuniziert mit dem OFC über die genannten reziproken Verbindungen, woraufhin es dann ausgehend vom OFC zu einer Hemmung der sensorischen Areale (SI, II) kommt.

Dies könnte ein neurales Korrelat der Belohnungseffekte von Schmerzlinderung darstellen.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie lassen in Zusammenschau mit den zahlreichen erwähnten bereits publizierten Arbeiten die Schlussfolgerung zu, dass belohnende Schmerzlinderung hedonische Zentren in ACC und OFC aktiviert. Hierdurch werden Entscheidungsprozesse und Lernverhalten beeinflusst. Über hemmende Verbindungen zu sensorischen Arealen wie SI und SII könnte der OFC mit Unterstützung durch den ACC die Schmerzwahrnehmung herab setzen und so die Schmerzhemmungseffekte motivationaler Schmerzlinderung vermitteln.

4.4 Emotionale Schmerzmodulation und Aufmerksamkeit

Wie anfangs bereits erwähnt hat Schmerz eine stark emotionale Komponente (s. Abschnitt 1.1). Gewinnen ruft positive Emotionen hervor, die die Schmerzwahrnehmung verringern können (Villemure & Bushnell, 2002) und so zu den beobachteten Effekten beigetragen haben könnten, da unsere Studie keine Trennung zwischen affektiver und motivationaler Schmerzmodulation erlaubt. Dennoch kann man davon ausgehen, dass die beobachteten Effekte eher der Motivation der Probanden, eine Schmerzlinderung zu gewinnen zugeschrieben werden können, da das Gewinnen eine Belohnung der richtigen Farbwahl darstellt,

und somit einen direkten Bezug zum Verhalten des Individuums hat, während die reine Freude über ein zufälliges Gewinnen keinen solchen Verhaltensbezug aufweist.

Beim Spielausgang ‚Schmerzlinderung‘ bewerteten die Probanden die Schmerzintensität in den Testdurchgängen höher als in den Kontrolldurchgängen. Dies widerspricht der Hypothese der endogenen Schmerzhemmung durch Schmerzlinderung als Belohnung.

Becker und Kollegen stellten bei ihren Probanden in den Testdurchgängen höhere Hautleitwerte fest, als in den Kontrolldurchgängen (S. Becker et al., 2015). Dies könnte darauf hin deuten, dass die Probanden in den Testdurchgängen aufmerksamer und aufgeregter waren als in den Kontrolldurchgängen, da sie sich hier für eine Farbe entscheiden mussten und somit aktiv am Glücksradspiel teilnahmen. Man weiß, dass Schmerzen durch höhere Aufmerksamkeit intensiver wahrgenommen werden (Villemure & Bushnell, 2002). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass nach einer Schmerzlinderung in den Testdurchgängen höhere Bewertungen der Schmerzintensität abgegeben wurden als in den Kontrolldurchgängen, während das Verhaltensmaß den entgegengesetzten Effekt zeigte.

Beim Spielausgang ‚Schmerzsteigerung‘ könnten negative Emotionen, die durch das Nicht-Gewinnen in den Testdurchgängen hervorgerufen wurden, die Schmerzwahrnehmung intensivieren (Kenntner-Mabiala, Andreatta, Wieser, Muhlberger, & Pauli, 2008; Roy et al., 2008; Villemure et al., 2003). Dies könnte zu den höheren VAS-Bewertungen in den Testdurchgängen geführt haben. Dieser beobachtete Effekt war jedoch nicht signifikant. Vielmehr war bei dem Spielausgang ‚Schmerzsteigerung‘ der Unterschied zwischen Test und Kontrolle am geringsten; da die Probanden eine Schmerzsteigerung immer als sehr unangenehm empfanden, und folglich eine hohe Bewertung abgaben, könnte dieser Befund auch durch Deckeneffekte begründet sein.

4.5 Individuelle Einflussfaktoren der endogenen Schmerzhemmung

Wie ausgeprägt die endogenen Schmerzhemmungseffekte belohnender Schmerzlinderung bei einem Individuum wirken, ist wahrscheinlich auch von Persönlichkeitsmerkmalen abhängig. Becker et al (S. Becker et al., 2015) haben daher bei ihren Probanden die Ausprägung des Merkmals „Novelty Seeking“ anhand des Temperament and Character Inventorys nach Cloninger (Cloninger, 1987) bestimmt. „Novelty Seeking“, was man mit ‚nach Neuem strebend‘ übersetzen könnte, beschreibt nach Cloninger ein grundlegendes Persönlichkeitsmerkmal, das individuell höchst unterschiedlich ausgeprägt sein kann und mit explorativem Verhalten in Reaktion auf unbekannte Reize und Impulsivität assoziiert ist (Cloninger, 1986).

Wie gezeigt werden konnte, ist Novelty Seeking-Verhalten mit erhöhter Dopaminausschüttung in den mesolimbischen Strukturen des Belohnungssystems, insbesondere dem Nucleus Accumbens, assoziiert (Leyton et al., 2002; Zald et al., 2008). Das Dopaminsignal in dieser Region wird auch für den analgetischen Effekt von Placebos verantwortlich gemacht (de la Fuente-Fernandez, 2009; Scott et al., 2008). So konnten Schweinhardt et al einen Zusammenhang zwischen hohen Novelty Seeking-Werten und Ansprechen auf Placebo-Therapie finden, dessen anatomisches Korrelat möglicherweise eine erhöhte Dichte der grauen Substanz des ventralen Striatums und präfrontalen Kortex darstellt (Schweinhardt, Seminowicz, Jaeger, Duncan, & Bushnell, 2009). Der Placebo-Effekt kann als Antizipation

zukünftiger Belohnung, nämlich in Form von therapeutischem Nutzen, angesehen werden (de la Fuente-Fernandez et al., 2001). Wie Anfangs erwähnt (siehe Abschnitt 1.2) ist das Dopamin Signal im Nucleus Accumbens auch bei der Vermittlung der motivationalen Komponente einer Belohnung („wanting“) verantwortlich.

Bei dem Glücksradspiel antizipieren die Probanden, dass sie gewinnen könnten, also eine Belohnung erhalten könnten. Daher ließe sich vermuten, dass Dopamin auch für die Vermittlung der schmerzhemmenden Effekte belohnender Schmerzlinderung verantwortlich ist, welche umso stärker ausgeprägt sind, je „belohnungssensitiver“ das Individuum ist.

4.6 Therapieimplikationen

Betrachtet man den Alltag von Patienten mit chronischen Schmerzen ist anzunehmen, dass die allgegenwärtigen Schmerzen eine ausgeprägte Motivation bedingen, diese zu lindern. Tritt nun eine Schmerzlinderung auf, z.B. durch eine veränderte Körperhaltung, kann diese als Belohnung angesehen werden, die durch eine Verhaltensänderung herbeigeführt wurde. Somit kann Schmerzlinderung innerhalb des Modells der operanten Konditionierung als negativer Verstärker (Wegfall einer negativen Konsequenz) fungieren und so zum Erlernen von Verhalten führen, welches diese Konsequenz (Schmerzlinderung) hervorruft (S. Becker et al., 2011; Navratilova et al., 2012).

In der Therapie chronischer Schmerzen hat die moderne Verhaltenstherapie, die kognitive und verhaltensbezogene Methoden unter dem Überbegriff kognitive Verhaltenstherapie (kVT) vereint (Molton, Graham, Stoelb, & Jensen, 2007), einen festen Platz (A. Becker, Becker, & Engeser, 2013). Begründet wurde die Behandlung chronischer Schmerzen mit Hilfe der Verhaltenstherapie durch Wilbert E. Fordyce, der versuchte Schmerzen aus einer verhaltensbezogenen Perspektive heraus zu verstehen und das Verhalten was daraus resultiert („Schmerzverhalten“) in den Fokus der Therapie zu rücken (Fordyce, 1984). Nach Fordyce führt das strenge Vermeiden von Schmerz-assoziiertem Verhalten zu einem Rückzug des Individuums und zu einer Verschlechterung der körperlichen und seelischen Gesundheit, wodurch die Entstehung von Krankheiten wie Depression und chronische Schmerzen begünstigt wird (Fordyce, 1976).

Die kVT basiert auf einem biopsychosozialen Ansatz und zielt darauf ab, Gedanken- und Verhaltensmuster, die in Reaktion auf Schmerzen entstehen und zu deren Aufrechterhaltung beitragen, wie z.B. sozialer Rückzug, Inaktivität, dysfunktionale Stressbewältigung und Katastrophisieren zu identifizieren und zu bekämpfen. Als Methoden kommen u.a. Psychoedukation, Strategien zur Entspannung und Aktivitätssteigerung und Kommunikationstraining zur Anwendung. Außerdem wenden moderne Ansätze soziale Interaktion, z.B. verbales Feedback oder Aufmerksamkeit, als positive Verstärker an (Main et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung des Verstärkungsprinzip bei der Therapie chronischer Schmerzen zur Reduktion dysfunktionalen Schmerzverhaltens (z.B. beim katastrophisieren) führen kann und in nachhaltig verbesserter Funktionalität und weniger klinischem Schmerz und damit einer verbesserten Lebensqualität resultiert (Flor & Diers, 2007; Gatzounis, Schrooten, Crombez, & Vlaeyen, 2012).

Neuere Meta-Studien bescheinigen der reinen Verhaltenstherapie zwar nur einen geringen Effekt, sprechen der kVT jedoch eine wichtige Rolle im Management chronischer Schmerzen zu und heben dabei die Bedeutung des frühen Einsatzes der Therapie hervor (Williams, Eccleston, & Morley, 2012).

Motivationale Schmerzlinderung, die als negativer Verstärker fungiert, liefert eine Erklärung für das Erlernen von Verhaltensweisen, die auf kurze Sicht schmerzlindernd wirken, wie z.B. eine veränderte Körperhaltung oder eine Erhöhung des Muskeltonus, auf lange Sicht jedoch die Schmerzen verschlimmern (Knost, Flor, Birbaumer, & Schugens, 1999). Auf die gleiche Art und Weise könnte motivationale Schmerzinhibition auch die Effektivität verhaltensbezogener Schmerztherapie steigern. Durch die Ausübung von Verhaltensweisen die langfristig schmerzlindernd wirken (s.o.) und eine Aufrechterhaltung dieses Verhaltens durch Lerneffekte, könnte die Funktionalität und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Ein positiver Feedback-loop wäre denkbar: aufgrund der endogenen Schmerzhemmungseffekte belohnender Schmerzlinderung führt das gewünschte Verhalten zu einer zusätzlichen Schmerzlinderung, durch die wiederum das Verhalten gestärkt wird, durch das wiederum die Schmerzlinderung gesteigert wird usw.

Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse Hinweise, dass motivationale Schmerzlinderung endogene Schmerzinhibition induziert und dass dieser Effekt durch die hemmende Wirkung des orbitofrontalen Kortex und des anterioren Cingulums auf den somatosensorischen Kortex vermittelt wird.

Möglicherweise ist dieser Effekt umso stärker, je „belohnungsempfindlicher“ (Novelty Seeking) ein Individuum ist. Schmerzlinderung stellt demnach eine wesentliche Motivation dar, welche unsere Schmerzwahrnehmung beeinflussen kann. Daher ist die Auffassung von Schmerzlinderung als einfache Reduktion der Schmerzintensität in der klinischen Praxis überholt. Wie auch in einer kürzlich erschienen Arbeit bestätigt wird, ist Schmerzlinderung belohnend bzw. ‚relief is rewarding‘ (Porreca & Navratilova, 2017).

Größere Studien sollten nun die Ergebnisse unseres Experiments überprüfen und deren neuroanatomische und neurochemische Grundlagen bei Gesunden, sowie bei Schmerzpatienten weiter erforschen. So könnte zum einen das Verständnis der Chronifizierungsmechanismen von Schmerz ausgeweitet und so effektivere Therapien entwickelt werden. Zum anderen trägt die Erforschung von Schmerz-Belohnungsinteraktionen dazu bei grundsätzlich die Einflussfaktoren menschlichen Handelns zu entschlüsseln.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Insbesondere für Patienten mit chronischen Schmerzen stellt Schmerzlinderung ein allgegenwärtiges, erstrebenswertes Ziel dar. Das Verlangen, oder die Motivation, eine Belohnung zu erhalten, steigert den hedonischen Wert der Belohnung. Daher könnte die Motivation, eine Schmerzlinderung zu erhalten, die Erfahrung der Schmerzlinderung selbst verstärken, sobald diese eintritt. Um diese zusätzlichen, durch die Motivation induzierten schmerzlindernden Effekte, von einer Schmerzlinderung ohne den Motivationsaspekt abzugrenzen, verwenden wir den Begriff ‚motivationale Schmerzinhibition‘.


In einem psychophysiologischen Experiment mit simultaner funktioneller Magnetresonanztomographie untersuchten wir an 10 gesunden Probanden, in wie weit Schmerzlinderung als Belohnung endogene Schmerzhemmungsmechanismen in Gang setzt, die zu einer verringerten Schmerzsensitivität führen und ob sich spezifische Hirnareale, die diese Effekte vermitteln, identifizieren lassen. Dazu wurde Schmerzlinderung, die in einem Glücksradspiel gewonnen wurde (Testbedingung), mit einer zufälligen Schmerzlinderung ohne Gewinnen (Kontrollbedingung) verglichen. Hierbei wurde die Erkenntnis genutzt, dass allein die Chance auf Gewinnen Motivation erzeugt. Im Ergebnis konnten die schmerzhemmenden Effekte belohnender Schmerzlinderung nachgewiesen werden, wenn als Maß für die Schmerzwahrnehmung ein implizites Verhaltensmaß (Selbstregulation der Temperatur) verwendet wurde, nicht aber wenn die Probanden die Schmerzintensität anhand einer visuellen Analogskala im Selbstbericht angaben. Beim direkten Vergleich der Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)-Aktivierungscluster zwischen Test- und Kontrollbedingung zeigten sich unter der Testbedingung eine Mehraktivierung im orbitofrontalen Kortex (OFC), eine verstärkte Deaktivierung im primären und sekundären somatosensorischen Kortex (SI und SII), sowie unter der Kontrollbedingung eine Minderaktivierung im anterioren zingulären Kortex (ACC).

Gemäß des Modells der operanten Konditionierung stellt Schmerzlinderung als Belohnung einen negativen Verstärker dar und kann so das Erlernen von Verhaltensweisen, auf die diese Konsequenz folgt, bedingen. Die Resultate der verhaltensbezogenen Messung der Schmerzwahrnehmung liefern einen Beleg dafür, dass motivationale Schmerzlinderung endogene Schmerzhemmungsmechanismen induziert. So kommt es zu einer größeren Schmerzreduktion, als bei einer zufälligen Schmerzlinderung. Hieraus lässt sich schließen, dass der OFC mit Unterstützung des ACC eine hemmende Wirkung auf den sensorischen Kortex ausübt und so eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der zusätzlichen schmerzhemmenden Effekte motivationaler Schmerzlinderung spielt.

Der Einsatz belohnender Schmerzlinderung könnte die Verhaltenstherapie chronischer Schmerzen effektiver machen, beispielsweise durch Erzeugen eines positiven Feedback-loops der Inhibition schmerzfördernden Verhaltens und Förderung verbesserter Funktionalität. Auch könnten diese Erkenntnisse dazu beitragen, die Chronifizierungsmechanismen von Schmerz und allgemein die Interaktion des menschlichen Belohnungssystems mit dem Schmerzsystem besser zu verstehen.

6 ANHANG: FMRT-AUSWERTUNG DER HAUPTEFFEKTE

6.1 Kontrast der Parameterschätzungen (contrast of parameter estimates, COPE): Schmerzsteigerung (Test- vs. Kontrolldurchgang):

6.1.1 Kontrast 1: Aktivierung (z-Wert: 2,3  4)

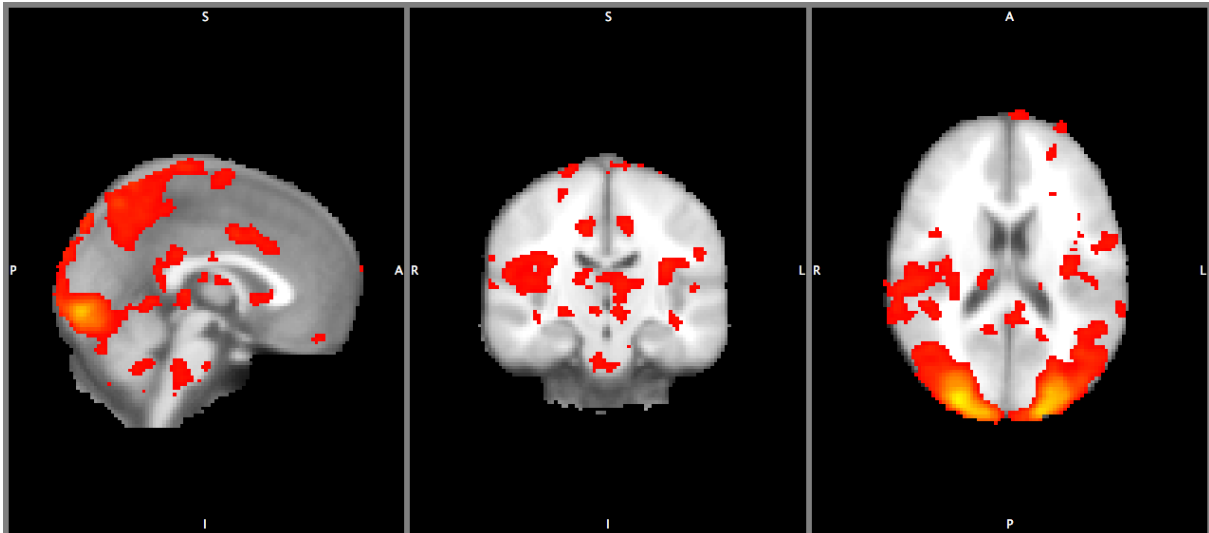


Abb. 10: Schmerzsteigerung, Kontrolldurchgang

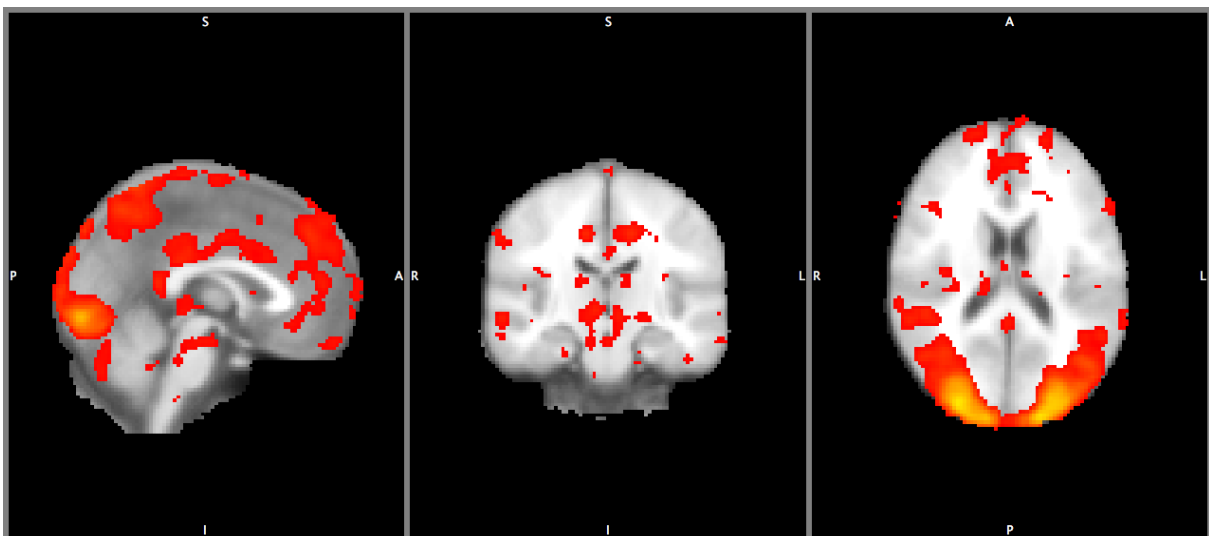



Abb. 11: Schmerzsteigerung, Testdurchgang (Verlieren)

6.1.2 Kontrast 2: Deaktivierung (z-Wert: 2,3  3,4)

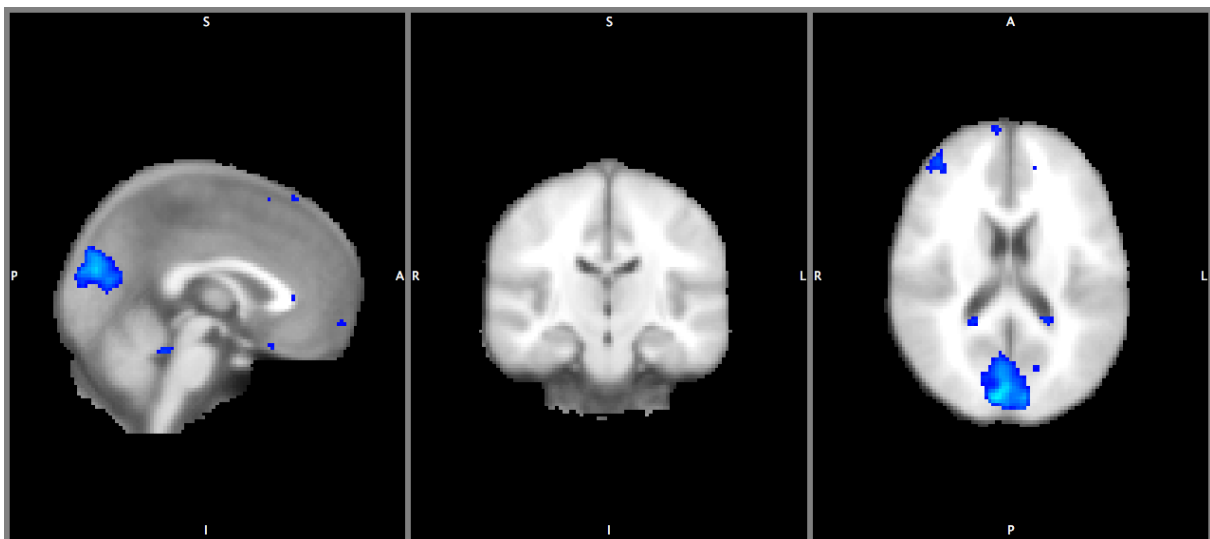


Abb.: 12: Schmerzsteigerung, Kontrolldurchgang

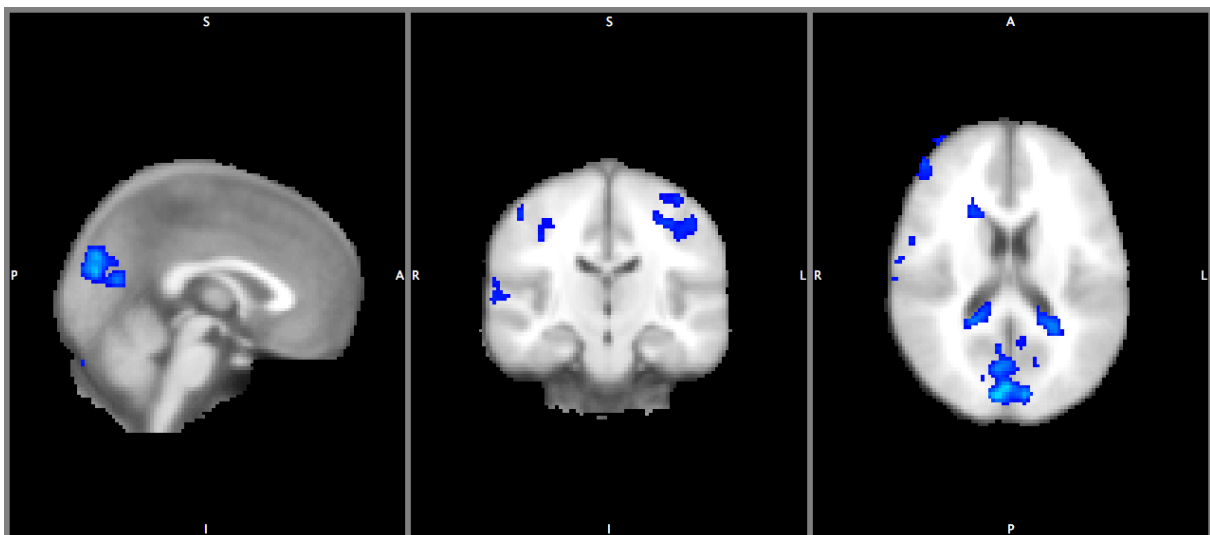


Abb. 13: Schmerzsteigerung, Testdurchgang (Verlieren)

6.2 COPE: Schmerzlinderung (Test- vs. Kontrolldurchgang)

6.2.1 Kontrast 1: Aktivierung (z-Wert: 2,3 4)

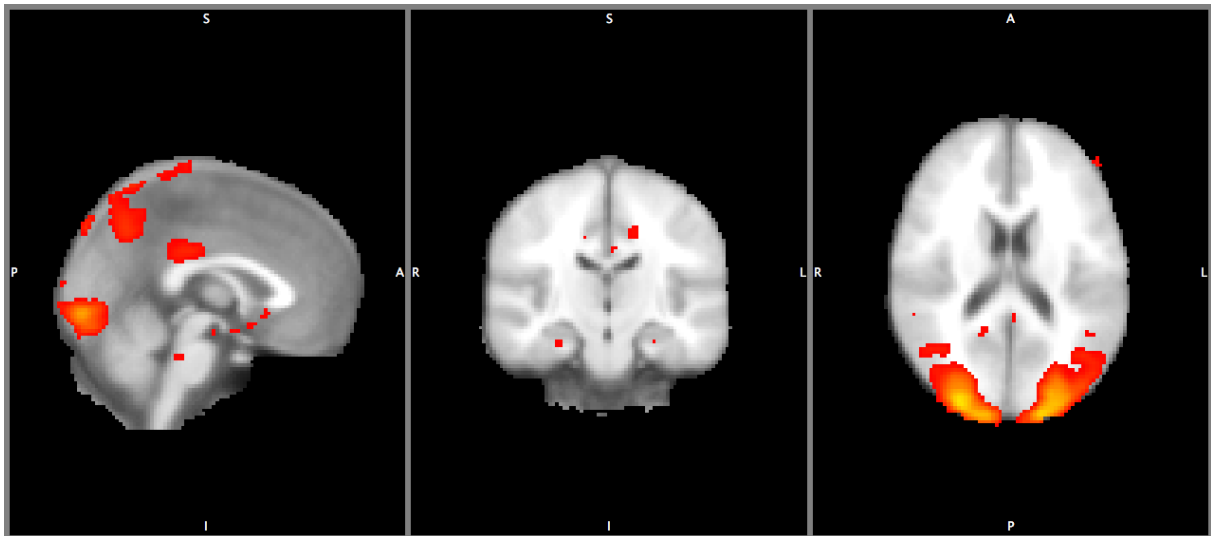


Abb. 14: Schmerzlinderung, Kontrolldurchgang

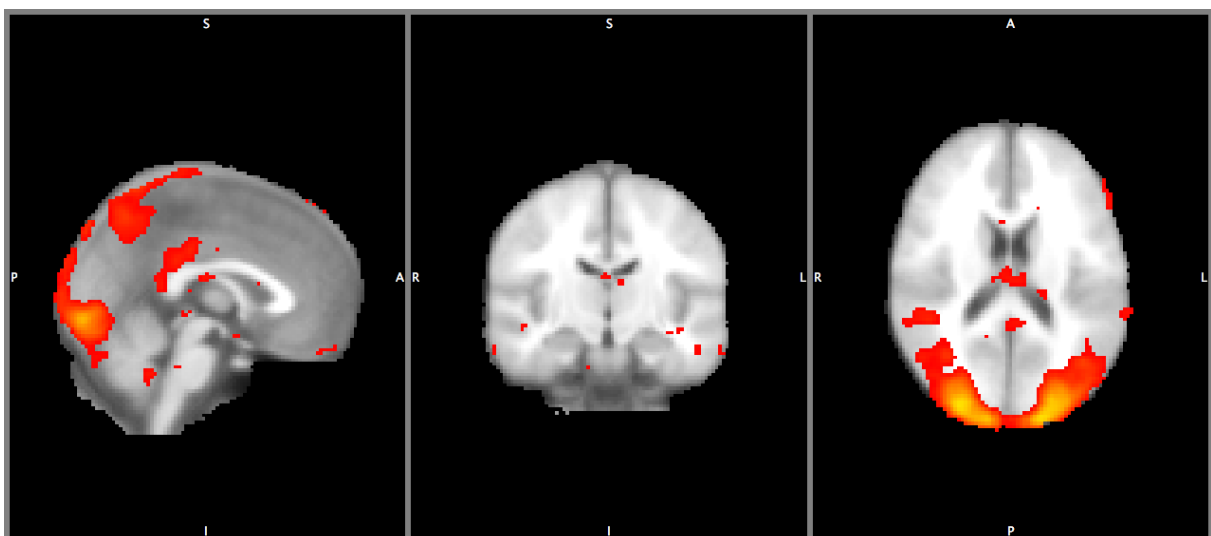



Abb. 15: Schmerzlinderung, Testdurchgang (Gewinnen)

6.2.2 Kontrast 2: Deaktivierung (z-Wert: 2,3  3,4)

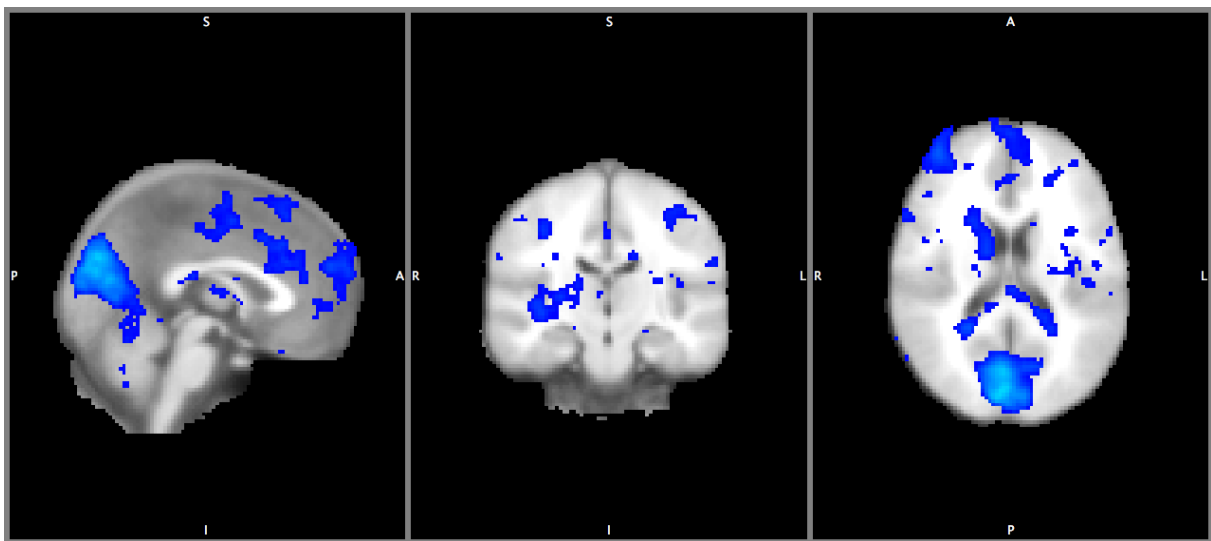


Abb. 16: Schmerzlinderung, Kontrolldurchgang)

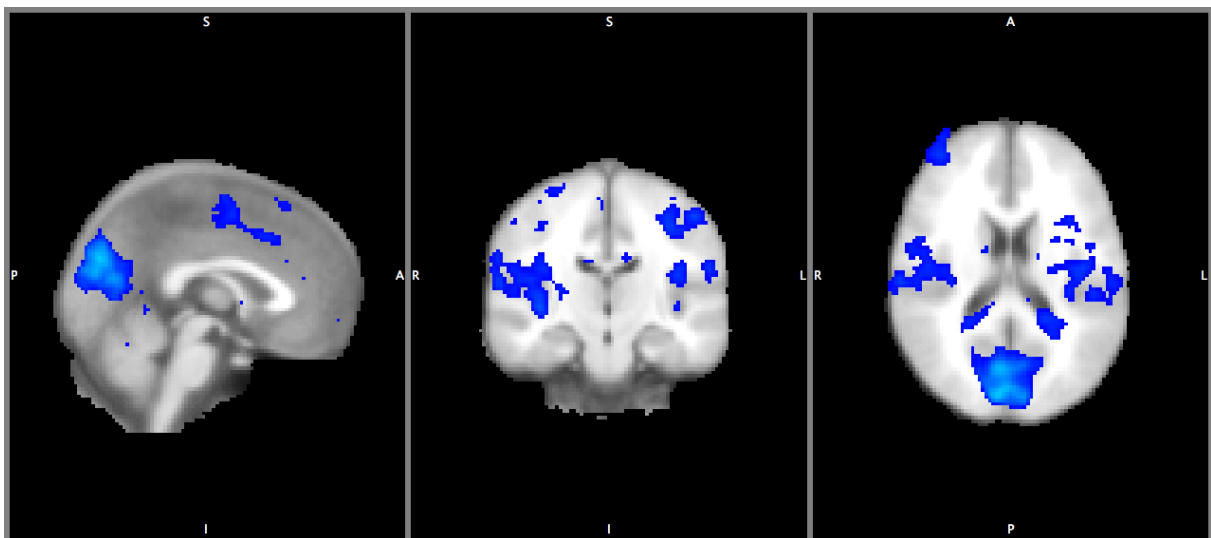


Abb. 17: Schmerzlinderung, Testdurchgang (Gewinnen)

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Apkarian, A. V. (2011). The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain Manag*, 1(6), 577-586. doi:10.2217/pmt.11.53
- Becerra, L., Navratilova, E., Porreca, F., & Borsook, D. (2013). Analogous responses in the nucleus accumbens and cingulate cortex to pain onset (aversion) and offset (relief) in rats and humans. *J Neurophysiol*, 110(5), 1221-1226. doi:10.1152/jn.00284.2013
- Becker, A., Becker, M., & Engeser, P. (2013). DEGAM S1-Handlungsempfehlung Chronischer Schmerz. Retrieved from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-036l_S1_Chronischer_Schmerz_2013-10.pdf
- Becker, S., Gandhi, W., Elfassy, N. M., & Schweinhardt, P. (2013). The role of dopamine in the perceptual modulation of nociceptive stimuli by monetary wins or losses. *Eur J Neurosci*. doi:10.1111/ejn.12303
- Becker, S., Gandhi, W., Kwan, S., Ahmed, A. K., & Schweinhardt, P. (2015). Doubling Your Payoff: Winning Pain Relief Engages Endogenous Pain Inhibition(1,2,3). *eNeuro*, 2(4). doi:10.1523/ENEURO.0029-15.2015
- Becker, S., Gandhi, W., Pomares, F., Wager, T. D., & Schweinhardt, P. (2017). Orbitofrontal cortex mediates pain inhibition by monetary reward. *Soc Cogn Affect Neurosci*. doi:10.1093/scan/nsw173
- Becker, S., Gandhi, W., & Schweinhardt, P. (2012). Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain. *Neurosci Lett*, 520(2), 182-187. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.013
- Becker, S., Kleinbohl, D., Baus, D., & Holzl, R. (2011). Operant learning of perceptual sensitization and habituation is impaired in fibromyalgia patients with and without irritable bowel syndrome. *Pain*, 152(6), 1408-1417. doi:10.1016/j.pain.2011.02.027
- Becker, S., Kleinbohl, D., & Holzl, R. (2012). Awareness is awareness is awareness? Decomposing different aspects of awareness and their role in operant learning of pain sensitivity. *Conscious Cogn*, 21(3), 1073-1084. doi:10.1016/j.concog.2012.03.008
- Becker, S., Kleinbohl, D., Klossika, I., & Holzl, R. (2008). Operant conditioning of enhanced pain sensitivity by heat-pain titration. *Pain*, 140(1), 104-114. doi:10.1016/j.pain.2008.07.018
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*, 9(1), 65-73. doi:10.1016/j.coph.2008.12.014
- Borsook, D., Linnman, C., Faria, V., Strassman, A. M., Becerra, L., & Elman, I. (2016). Reward deficiency and anti-reward in pain chronification. *Neurosci Biobehav Rev*, 68, 282-297. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.033
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., & Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30(2), 619-639.
- Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 14(7), 502-511. doi:10.1038/nrn3516

- Clark, L., Lawrence, A. J., Astley-Jones, F., & Gray, N. (2009). Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron*, *61*(3), 481-490. doi:10.1016/j.neuron.2008.12.031
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*, *4*(3), 167-226.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, *44*(6), 573-588.
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. *Hillsdale, NJ: Erlbaum*.
- Cowey, A. (2004). The 30th Sir Frederick Bartlett lecture. Fact, artefact, and myth about blindsight. *Q J Exp Psychol A*, *57*(4), 577-609. doi:10.1080/02724980343000882
- de la Fuente-Fernandez, R. (2009). The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism Relat Disord*, *15 Suppl 3*, S72-74. doi:10.1016/S1353-8020(09)70785-0
- de la Fuente-Fernandez, R., Lidstone, S., & Stoessl, A. J. (2006). Placebo effect and dopamine release. *J Neural Transm Suppl*(70), 415-418.
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, *293*(5532), 1164-1166. doi:10.1126/science.1060937
- Dirks, J., Petersen, K. L., & Dahl, J. B. (2003). The heat/capsaicin sensitization model: a methodologic study. *J Pain*, *4*(3), 122-128.
- Dong, G., Lin, X., Zhou, H., & Lu, Q. (2014). How the win-lose balance situation affects subsequent decision-making: functional magnetic resonance imaging evidence from a gambling task. *Neuroscience*, *272*, 131-140. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.04.058
- Ernst, M., Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Munson, S., Eshel, N., . . . Pine, D. S. (2004). Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *42*(12), 1585-1597. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.011
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*, *5*(7), 565-575. doi:10.1038/nrn1431
- Fields, H. L. (2007). Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, *32*(3), 242-246. doi:10.1016/j.rapm.2007.01.001
- Flor, H., & Diers, M. (2007). Limitations of pharmacotherapy: behavioral approaches to chronic pain. *Handb Exp Pharmacol*(177), 415-427.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Saint Louis: Mosby.
- Fordyce, W. E. (1984). Behavioural science and chronic pain. *Postgrad Med J*, *60*(710), 865-868.
- Gandhi, W., Becker, S., & Schweinhardt, P. (2013). Pain increases motivational drive to obtain reward, but does not affect associated hedonic responses: a behavioural study in healthy volunteers. *Eur J Pain*, *17*(7), 1093-1103. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00281.x
- Gatzounis, R., Schrooten, M. G., Crombez, G., & Vlaeyen, J. W. (2012). Operant learning theory in pain and chronic pain rehabilitation. *Curr Pain Headache Rep*, *16*(2), 117-126. doi:10.1007/s11916-012-0247-1
- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2008). The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter

- interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60(4), 570-581. doi:10.1016/j.neuron.2008.08.022
- Geneen, L., Smith, B., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., Moore, R. A., & Geneen, L. (2014). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane reviews. doi:10.1002/14651858.cd011279
- Gerrits, M. M., Vogelzangs, N., van Oppen, P., van Marwijk, H. W., van der Horst, H., & Penninx, B. W. (2012). Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*, 153(2), 429-436. doi:10.1016/j.pain.2011.11.001
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 56-67. doi:10.1016/j.tics.2010.12.004
- Holzer, P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev*, 43(2), 143-201.
- Holz, R., Kleinbohl, D., & Huse, E. (2005). Implicit operant learning of pain sensitization. *Pain*, 115(1-2), 12-20. doi:10.1016/j.pain.2005.01.026
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2), 825-841.
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M. J., Muhlberger, A., & Pauli, P. (2008). Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biol Psychol*, 78(1), 114-122. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.01.007
- Kleinbohl, D., Holz, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., & Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81(1-2), 35-43.
- Knost, B., Flor, H., Birbaumer, N., & Schugens, M. M. (1999). Learned maintenance of pain: Muscle tension reduces central nervous system processing of painful stimulation in chronic and subchronic pain patients. *Psychophysiology*, 36(6), 755-764. doi:10.1111/1469-8986.3660755
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6(9), 691-702. doi:10.1038/nrn1747
- Leknes, S., Berna, C., Lee, M. C., Snyder, G. D., Biele, G., & Tracey, I. (2013). The importance of context: when relative relief renders pain pleasant. *Pain*, 154(3), 402-410. doi:10.1016/j.pain.2012.11.018
- Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*, 9(4), 314-320. doi:10.1038/nrn2333
- Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G., & Dagher, A. (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1027-1035. doi:10.1016/S0893-133X(02)00366-4
- Main, C. J., Keefe, F. J., Jensen, M. P., Vlaeyen, J. W. S., Vowles, K. E., & Fordyce, W. E. (2015). *Fordyce's Behavioral Methods for Chronic Pain and Illness*. Baltimore: Wolters Kluwer Health.
- Martinez, F., Bonnefon, J. F., & Hoskens, J. (2009). Active involvement, not illusory control, increases risk taking in a gambling game. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 62(6), 1063-1071. doi:10.1080/17470210802602524
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137(1), 7-15. doi:10.1016/j.pain.2008.02.034

- Melzack, R., & Casey, K. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In D. R. Kenshalo (Ed.), *The skin senses* (pp. 423-443). Springfield: Charles C. Thomas.
- Molton, I. R., Graham, C., Stoelb, B. L., & Jensen, M. P. (2007). Current psychological approaches to the management of chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, *20*(5), 485-489. doi:10.1097/ACO.0b013e3282ef6b40
- Morales-Espinoza, E. M., Kostov, B., Salami, D. C., Perez, Z. H., Rosalen, A. P., Molina, J. O., . . . Group, C. S. (2016). Complexity, comorbidity, and health care costs associated with chronic widespread pain in primary care. *Pain*, *157*(4), 818-826. doi:10.1097/j.pain.0000000000000440
- Nagel, T. (1974). What is it like to be a bat? *The Philosophical Review*, *83*(4), 435-450.
- Navratilova, E., Atcherley, C. W., & Porreca, F. (2015). Brain Circuits Encoding Reward from Pain Relief. *Trends Neurosci*, *38*(11), 741-750. doi:10.1016/j.tins.2015.09.003
- Navratilova, E., Xie, J. Y., Okun, A., Qu, C., Eyde, N., Ci, S., . . . Porreca, F. (2012). Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(50), 20709-20713. doi:10.1073/pnas.1214605109
- Petrovic, P., Pleger, B., Seymour, B., Kloppel, S., De Martino, B., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2008). Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. *J Neurosci*, *28*(42), 10509-10516. doi:10.1523/JNEUROSCI.2807-08.2008
- Porreca, F., & Navratilova, E. (2017). Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000000798
- Porreca, F., Ossipov, M. H., & Gebhart, G. F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci*, *25*(6), 319-325.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, *277*(5328), 968-971.
- Roy, M., Peretz, I., & Rainville, P. (2008). Emotional valence contributes to music-induced analgesia. *Pain*, *134*(1-2), 140-147. doi:10.1016/j.pain.2007.04.003
- Roy, M., Piche, M., Chen, J. I., Peretz, I., & Rainville, P. (2009). Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(49), 20900-20905. doi:10.1073/pnas.0904706106
- Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Jaeger, E., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2009). The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci*, *29*(15), 4882-4887. doi:10.1523/JNEUROSCI.5634-08.2009
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(2), 220-231. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.34
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., . . . Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S208-219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sokol-Hessner, P., Camerer, C. F., & Phelps, E. A. (2013). Emotion regulation reduces loss aversion and decreases amygdala responses to losses. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *8*(3), 341-350. doi:10.1093/scan/nss002

- Sokol-Hessner, P., Hsu, M., Curley, N. G., Delgado, M. R., Camerer, C. F., & Phelps, E. A. (2009). Thinking like a trader selectively reduces individuals' loss aversion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(13), 5035-5040. doi:10.1073/pnas.0806761106
- Tindell, A. J., Berridge, K. C., Zhang, J., Pecina, S., & Aldridge, J. W. (2005). Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *Eur J Neurosci*, *22*(10), 2617-2634. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04411.x
- Tracey, I., & Bushnell, M. C. (2009). How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*, *10*(11), 1113-1120. doi:10.1016/j.jpain.2009.09.001
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, *95*(3), 195-199.
- Villemure, C., Slotnick, B. M., & Bushnell, M. C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*, *106*(1-2), 101-108.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*, *6*(7), 533-544. doi:10.1038/nrn1704
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*, *368*(15), 1388-1397. doi:10.1056/NEJMoa1204471
- Williams, A. C., Eccleston, C., & Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*, CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3
- Younger, J., Aron, A., Parke, S., Chatterjee, N., & Mackey, S. (2010). Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLoS One*, *5*(10), e13309. doi:10.1371/journal.pone.0013309
- Zald, D. H., Cowan, R. L., Riccardi, P., Baldwin, R. M., Ansari, M. S., Li, R., . . . Kessler, R. M. (2008). Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *J Neurosci*, *28*(53), 14372-14378. doi:10.1523/JNEUROSCI.2423-08.2008

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Severin Maximilian Etienne Burdach

Geburtsdatum: 28.03.1987

Geburtsort: Bergisch Gladbach bei Köln

Familienstand: ledig

Vater: Prof. Dr. Stefan Burdach

Mutter: Cornelia Haubrich

SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2000 Kaiserin Augusta Gymnasium, Köln

2000 – 2004 Thomas Müntzer Gymnasium, Halle (Saale)

2004 – 2006 Oskar von Miller Gymnasium, München

30.06.2006 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2007/08 Beginn des Studiums der Volkswirtschaftslehre
An der Ludwig Maximilians Universität München

30.09.2010 Bachelor of Arts in Economics

WS2010/11 Beginn des Studiums der Medizin an der Medizinischen
Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

14.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

15.10.2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2), Wechsel an
die Technische Universität München

11.11.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3), TU München

9 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. Herta Flor danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. Susanne Becker, Frau Prof. Dr. Gesine Hansen und Herrn Prof. Dr. Stefan Burdach für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben geführt haben.