

Schmerz 2016 · 30:395–406
 DOI 10.1007/s00482-016-0149-y
 Online publiziert: 30. August 2016
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2016



S. Becker¹ · M. Diers²

¹ Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

² Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, LWL-Universitätsklinikum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Chronischer Schmerz

Wahrnehmung, Belohnung und neurale Verarbeitung

Neben der Beeinträchtigung durch klinischen Schmerz bei Patienten mit chronischem Schmerz ist deren Wahrnehmung von akuten experimentellen Schmerzreizen erhöht. Diese veränderte Wahrnehmung ist von Veränderungen in der kortikalen Verarbeitung begleitet, beispielsweise in sensorischen und motorischen Hirnarealen. Abweichungen wurden jedoch nicht nur innerhalb des Schmerzsystems gefunden. Es gibt immer mehr Hinweise, dass bei chronischem Schmerz auch die Belohnungsverarbeitung beeinträchtigt ist. Neben Schmerz ist auch Belohnung ein fundamentaler Motivator, der unser Handeln und unsere Wahrnehmung maßgeblich beeinflusst. Belohnung und deren Verarbeitung sind insbesondere im Kontext der verhaltenstherapeutischen Schmerztherapie entscheidend, da diese unter anderem auf dem Einsatz von Belohnungsreizen basiert.

Schmerz und kortikale Reorganisation

Langanhaltender, dauerhafter Schmerz verändert die Wahrnehmung von Schmerzreizen, wobei dies von einer veränderten kortikalen Verarbeitung begleitet ist. Generell wird die kortikale Anordnung der verschiedenen Wahrnehmungssysteme als kartenähnlich bezeichnet. Dabei liegen benachbarte Körperregionen auch im Gehirn nebeneinander. Solche kortikalen Karten sind jedoch nicht starr,

sondern plastisch, also veränderbar. Veränderungen können auf verschiedene Weise entstehen, so etwa durch wiederholtes Üben, wie bei einer komplexen Bewegungsabfolge (z. B. Geige spielen [27]; jonglieren [25]), durch chronischen Schmerz (z. B. [33]), eine Verletzung oder eine Amputation (z. B. [35]). Im vorliegenden Beitrag werden verschiedene Beispiele für kortikale Veränderungen bei chronischen Schmerzen dargestellt: als Beispiele für Muskelschmerz werden Patienten mit Fibromyalgie und chronischem Rückenschmerz betrachtet; für neuropathischen Schmerz Patienten nach einer Amputation mit Phantomschmerz und Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom („complex regional pain syndrome“ [CRPS]).

Muskelschmerz

Fibromyalgiesyndrom

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist charakterisiert durch weit verbreitete Schmerzen und gesteigerte Empfindlichkeit an spezifischen Punkten, den sogenannten Tenderpunkten (z. B. [115]). Dabei bleibt die Ätiologie weitgehend unklar. Die generalisierte Hyperalgesie sowie der weit verbreitete und spontane Schmerz können nicht ausschließlich mit peripheren Gewebsveränderungen, z. B. im Muskel, erklärt werden.

Wie gezeigt werden konnte, ist die zentrale Schmerzverarbeitung bei Patienten mit FMS in Richtung einer Hyperalgesie verändert (z. B. [43, 67, 90]). Patienten mit FMS haben bei elektrischer Reizung erniedrigte Schmerzschwellen

und eine höhere N80-Amplitude im Elektroenzephalogramm (EEG). Beides deutet auf eine verstärkte sensorische Verarbeitung hin [21]. In den genannten Studien zeigten FMS-Patienten konsistent niedrigere Schmerzschwellen und höhere Amplituden im EEG sowie eine erhöhte Aktivierung schmerzrelevanter Areale bei funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) in Reaktion auf die schmerzhafte Stimulation [51]. Lorenz [66] konnte belegen, dass diese Hyperreaktivität bei auditiv evozierten Potenzialen nicht vorhanden ist, es liegt also keine generelle Hypervigilanz vor. Gracely et al. [51] beschrieben bei Patienten mit FMS und gesunden Probanden ähnliche zerebrale Aktivierungsmuster, wenn diese Druckreizen mit vergleichbarer subjektiver schmerzhafter Intensität ausgesetzt waren. Wurden objektiv vergleichbare Reizintensitäten gewählt, zeigten die FMS-Patienten stärkere Aktivierungen in schmerzverarbeitenden Arealen, was die Hypothese der gesteigerten Schmerzverarbeitung unterstützt. Dieser Befund konnte mit schmerzhaften Hitzereizen repliziert werden [18].

Chronischer Rückenschmerz

Ein weiteres Muskelschmerzsyndrom ist der chronische Rückenschmerz. Bei betroffenen Patienten sind sowohl die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen als auch die Schmerztoleranz typischerweise signifikant niedriger als bei Gesunden. Zudem zeigen sie bei mehrfacher Reizdarbietung eine Sensibilisierung (steigende Empfindlichkeit) statt einer Habituation (abnehmende Empfindlich-

keit; z. B. [61, 67]). Bei schmerzhafter intrakutaner elektrischer Stimulation am Rücken im Vergleich zum Finger und zu gesunden Kontrollprobanden weisen diese Patienten eine erhöhte Reagibilität im primären somatosensorischen Kortex auf [33]. Der Unterschied ist also auf den Schmerzort beschränkt. Lokalisiert man diese Hyperreagibilität im primären somatosensorischen Kortex, so lässt sich zeigen, dass die Stimulation im Rückenareal bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz eine vergrößerte Repräsentation des Rückens und eine Verschiebung der Repräsentation des Rückenareals in Richtung Beinareal bewirkt. Diese Ergebnisse der veränderten peripheren Schmerzwahrnehmung und der veränderten kortikalen Schmerzverarbeitung legen nahe, dass chronischer Schmerz über eine Erweiterung der kortikalen Repräsentationszone dazu führt, dass taktile Reize im Gehirn stärker verarbeitet werden und normalerweise nicht schmerzhafte Reize als schmerzhaft wahrgenommen werden können.

Darüber hinaus fand sich eine positive Korrelation zwischen der Ausweitung der kortikalen Repräsentation der Rückenregion und der Dauer der chronischen Schmerzen. Diese kortikalen Veränderungen dürften somit über die Zeit und als Folge des nozizeptiven Einstroms entstehen. Ebenso wurden veränderte Repräsentationen des schmerzenden Bereichs im Thalamus [111] und anderen Kortexarealen [9, 44, 45] gefunden.

» Studien deuten auf eine veränderte Schmerzverarbeitung bei chronischem Rückenschmerz hin

Patienten mit chronischem Rückenschmerz zeigen oft Hyperalgesie und Allodynie und werden in Reaktion auf eine schmerzhafte Reizung sensitiver. Diese Sensitivierung geht mit einer verstärkten Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzverarbeitung einher und kann mit der N80-Komponente im EEG gemessen werden [20]. Mithilfe der fMRT zeigten Giesecke et al. [45] an Patienten mit chronischen

Schmerzen im unteren Rücken und an gesunden Kontrollen, dass subjektiv vergleichbare Schmerzintensitäten von Druckschmerzreizen am linken Nagel des Daumens in den beiden Gruppen zu ähnlichen Aktivierungsmustern im Gehirn führen. Dementgegen fanden sie in der Gruppe der Patienten mit chronischem Rückenschmerz bei objektiv gleich starken Druckschmerzreizen stärkere Aktivierungen in schmerzspezifischen Regionen. Ähnlich wie beim FMS deuten diese Befunde auf eine gesteigerte Schmerzverarbeitung bei chronischem Rückenschmerz hin.

Neuropathischer Schmerz

Phantomschmerz nach Amputation

Ein erhöhter oder verringerter sensorischer Einstrom ins Gehirn führt zu adaptiven Veränderungen der primären somatosensorischen und motorischen Areale. Ein verringerter sensorischer Einstrom liegt beispielsweise bei Patienten mit einer amputierten Gliedmaße vor. Diese Patienten zeigen eine Überlagerung des ursprünglichen somatosensorischen Kortexareals der amputierten Gliedmaße durch benachbarte Gehirnregionen [28, 35, 92, 116]. Solche Veränderungen finden sich auch im primären motorischen Kortex [17, 59, 60, 68].

Interessanterweise tritt die kortikale Reorganisation nur bei Patienten mit Phantomschmerz auf, also bei Patienten mit Schmerzen in der amputierten Gliedmaße, nicht aber bei schmerzfreien Patienten. In verschiedenen Studien an armamputierten Patienten korrelierte die Verschiebung der Lippenrepräsentation im primären motorischen und somatosensorischen Kortex positiv mit der Intensität des Phantomschmerzes (z. B. [35]). Dieser Zusammenhang fand sich nicht bei schmerzfreien Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Zusätzlich zeigten Patienten mit Phantomschmerz, nicht aber schmerzfreie Patienten bei vorgestellten Bewegungen der Phantomhand eine Aktivierung des benachbarten Gesichtsareals [68]. Diese Koaktivierung könnte auf eine hohe Überlappung der Repräsentation von Hand-, Arm- und Mundareal zu-

rückgeführt werden. Schmerz könnte also zu den beobachteten kortikalen Veränderungen beitragen oder aber eine Konsequenz der auftretenden plastischen Veränderungen sein.

Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Ähnliche Beobachtungen wurden bei Patienten mit CRPS gemacht: Bei ihnen war die Repräsentation der beeinträchtigten Hand kleiner als die der unbeeinträchtigten Hand, zudem lagen die individuellen Fingerrepräsentationen dichter zusammen [58, 75, 77, 91, 100]. Das Ausmaß der maladaptiven Veränderungen in der kortikalen Repräsentation korrelierte auch hier mit der Schmerzintensität [76, 91] und war außerdem mit einer reduzierten Sensibilität in der betroffenen Hand verbunden. Die Veränderungen der kortikalen Repräsentation gingen allerdings nicht mit einem Verlust von motorischen Funktionen einher [73]. Bisher ist unklar, warum sowohl eine Expansion von benachbarten Arealen, d. h. die Ausdehnung des Mundareals bei Phantomschmerz, als auch ein Schrumpfen benachbarter Areale, d. h. eine Verdichtung der Fingerrepräsentationen bei CRPS, mit Schmerz assoziiert ist.

Belohnung und Schmerz

Schmerz beeinflusst nicht nur das Schmerzsystem, sondern auch die Verarbeitung von Belohnungsreizen. Immer mehr experimentelle und klinische Studien liefern Hinweise, dass chronischer Schmerz zu einer grundlegenden und anhaltenden Veränderung der Verarbeitung und damit auch der Wahrnehmung von belohnenden Reizen führt. Im Folgenden werden zunächst die Interaktion von Belohnung und Schmerz, deren neurale Verarbeitung sowie bekannte Veränderungen bei chronischem Schmerz diskutiert. Implikationen für therapeutische Verfahren werden im darauf folgenden Abschnitt beschrieben.

Hier steht eine Anzeige.



Interaktion von Belohnung und Schmerz

Schmerzen zu vermeiden und Belohnung zu erhalten sind zwei grundlegende Motivationen, die den Erhalt des Wohlbefindens und das Überleben sicherstellen. Positive und negative motivationale Systeme interagieren und können sich gegenseitig beeinflussen. Basierend auf dem homöostatischen Zustand, den Bedürfnissen, den Zielen und den Wünschen eines Individuums wird durch solche Interaktionen die Wahrnehmung beeinflusst, Annäherungsverhalten bzw. Flucht- und Vermeidungsverhalten werden ausgelöst [64].

Als positive bzw. negative Motivatoren interagieren entsprechend Schmerz und Belohnung, wie in dem bekannten Motivations-Entscheidungs-Modell von Fields [30] konzeptualisiert. Treten Schmerz und Belohnung gleichzeitig auf, muss die (unbewusste) Entscheidung getroffen werden, ob dem Schmerz oder der Belohnung Priorität eingeräumt werden soll. Ob der Schmerz oder die Belohnung als wichtiger eingestuft wird, ist von der spezifischen Situation eines Individuums abhängig. In Situationen, in denen der Belohnung eine höhere Priorität als dem Schmerz eingeräumt wird, wird laut dem Modell die endogene Schmerzhemmung aktiviert. Entsprechende schmerzhemmende Effekte wurden sowohl im Tierexperiment [26] als auch im Humanexperiment gezeigt [6, 7]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass – entsprechend den Vorhersagen des Modells – solche schmerzhemmenden Effekte von Belohnung nur auftreten, wenn ein Motivationskonflikt vorliegt [6].

Aktuelle Arbeiten zur Vermeidung von Schmerzreizen zeigen in Übereinstimmung mit der Annahme des Modells, dass das Vorhandensein von Belohnungsreizen moduliert, ob bzw. wie häufig Schmerzvermeidung gezeigt wird [16, 108]. Wie sehr eine Person dazu tendiert, Schmerzvermeidung zu zeigen oder Schmerz zu akzeptieren, um eine Belohnung zu erhalten, ist davon abhängig, ob eine Person im Allgemeinen Schmerz oder Belohnung stärker gewichtet [15].

Schmerz 2016 · 30:395–406 DOI 10.1007/s00482-016-0149-y
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016

S. Becker · M. Diers

Chronischer Schmerz. Wahrnehmung, Belohnung und neurale Verarbeitung

Zusammenfassung

Verschiedene chronische Schmerzerkrankungen sind durch Veränderungen in der Wahrnehmung von Schmerzreizen und durch Modifikationen der kortikalen Verarbeitung gekennzeichnet. In diesem Übersichtsbeitrag werden die Veränderungen bei Muskelschmerz und neuropathischem Schmerz dargestellt. Als Beispiele für Muskelschmerz werden Veränderungen bei Patienten mit Fibromyalgie und chronischem Rückenschmerz herangezogen, in Bezug auf neuropathischen Schmerz werden Patienten nach einer Amputation mit Phantomschmerz und Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom betrachtet. Neben Veränderungen der Schmerzwahrnehmung werden zunehmend auch Veränderungen der Belohnungsverarbeitung und deren zugrunde liegende Mechanismen beschrieben. Hier wird dargestellt, wie sich Schmerz und Belohnung gegenseitig beeinflussen. Auch auf die Relevanz solcher Interaktionen für chronischen Schmerz wird eingegangen.

Implikationen dieser Erkenntnisse für therapeutische Anwendungen werden anhand von sensorisch-motorischen Trainings sowie verhaltenstherapeutischen Interventionen diskutiert. Der Fokus liegt dabei auf ihrer Wirksamkeit, den Mechanismen und zukünftigen Entwicklungen. Eingegangen wird auf die operante Verhaltenstherapie bei chronischem Rückenschmerz und beim Fibromyalgiesyndrom, auf das Prothesentraining bei Phantomschmerz und auf das Diskriminations-, Spiegel- und Vorstellungstraining bei Phantomschmerz und beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom. Im Hinblick auf die zuvor diskutierte Relevanz von Belohnungsprozessen liegt ein Schwerpunkt auf der Rolle von Belohnung und damit assoziiertem Lernen in der Schmerztherapie.

Schlüsselwörter

Muskelschmerz · Neuropathischer Schmerz · Belohnung · Verhaltenstherapie · Sensomotorisches Training

Chronic pain. Perception, reward and neural processing

Abstract

Many chronic pain syndromes are characterized by enhanced perception of painful stimuli as well as alterations in cortical processing in sensory and motor regions. In this review article the alterations in muscle pain and neuropathic pain are described. Alterations in patients with fibromyalgia and chronic back pain are described as examples for musculoskeletal pain and also in patients with phantom limb pain after amputation and complex regional pain syndrome as examples for neuropathic pain. In addition to altered pain perception, cumulative evidence on alterations in the processing of reward and the underlying mechanisms in chronic pain has been described. A description is given of what is known on how pain and reward interact and affect each other. The relevance of such interactions for chronic pain is discussed. The implications of these

findings for therapeutic approaches are delineated with respect to sensorimotor training and behavioral therapy, focusing on the effectiveness of these approaches, mechanisms and future developments. In particular, we discuss operant behavioral therapy in patients with chronic back pain and fibromyalgia as well as prosthesis training in patients with phantom limb pain and discrimination, mirror and imaginary training in patients with phantom limb pain and complex regional pain syndrome. With respect to the processing of reward, the focus of the discussion is on the role of reward and associated learning in pain therapy.

Keywords

Muscle pain · Neuropathic pain · Reward · Behavior therapy · Training, sensorimotor

Belohnung beeinflusst jedoch nicht nur die Schmerzwahrnehmung – Schmerz moduliert auch die Verarbeitung von Belohnungsreizen (Übersicht in [39]). Im Humanexperiment und vergleichbar auch im Tierexperiment steigerte akuter Schmerz die Motivation, Belohnung zu erreichen („wanting“), jedoch nicht, wie sehr diese Belohnung nach Erhalt gemocht wird („liking“; [40, 71]). Schmerz hat demnach differenzielle Effekte auf verschiedene Aspekte der Belohnungsverarbeitung.

Neurale Verarbeitung der Interaktion von Schmerz und Belohnung

Die Effekte der Schmerz-Belohnungs-Interaktion auf die Wahrnehmung spiegeln sich in funktionellen und anatomischen Überlappungen zerebraler Verarbeitungssysteme wider. Zahlreiche Bildgebungsstudien zeigen, dass etliche Hirnregionen sowohl an der Verarbeitung von Schmerz als auch an der Verarbeitung von Belohnung beteiligt sind, z. B. das dorsale und ventrale Striatum, die Amygdala, der orbitofrontale Kortex, die anteriore und posteriore Insel und der anteriore zinguläre Kortex (ACC; Übersicht in [65]). Trotz dieser Überlappungen ist jedoch weitgehend unklar, welche zerebralen Mechanismen die Schmerz-Belohnungs-Interaktion vermitteln.

Bisher untersuchte nur eine Studie bei gesunden Probanden die neuronalen Korrelate dieser Interaktion direkt im Kontext von zielorientiertem Verhalten [102]. Talmi et al. [102] untersuchten dabei die neuronalen Korrelate der Integration von Kosten und Nutzen von gleichzeitig auftretendem Schmerz und monetärer Belohnung bei der Entscheidung, die Belohnung und damit Schmerz zu akzeptieren oder abzulehnen. Die Aktivierung im ventralen Striatum und ACC während der Antizipation potenzieller Belohnung war niedriger, wenn diese mit einem Schmerzreiz gekoppelt war, im Vergleich zu Belohnungsreizen ohne Schmerz. Außerdem wurde die belohnungsassoziierte Aktivierung im orbitofrontalen Kortex durch schmerzbezogene Signale aus der Insel moduliert: Je mehr die Probanden Schmerz vermieden, auch wenn sie da-

durch keine Belohnung erhielten, umso stärker war der Einfluss des Signals aus der Insel auf den orbitofrontalen Kortex.

Andere Studien zur Schmerzmodulation durch emotionale Reize geben außerdem indirekte Hinweise auf eine mögliche zentrale Rolle des orbitofrontalen Kortex und des ventralen Striatums in der Vermittlung der Schmerz-Belohnungs-Interaktion [98, 110, 117]. Bei der Verarbeitung von Belohnung ist der orbitofrontale Kortex an der Repräsentation des subjektiven Belohnungswertes und an der Erwartung zukünftiger Belohnung beteiligt [50]. In der Schmerzverarbeitung wurde gezeigt, dass der orbitofrontale Kortex an der Schmerzmodulation durch emotionale Reize beteiligt ist [98, 110, 117]. Schmerzmodulation, die durch den orbitofrontalen Kortex vermittelt wird, ist denkbar über direkte (reziproke) anatomische Verbindungen mit Hirnregionen, die direkten Einstrom nozizeptiver Signale erhalten, z. B. die Insel und das ACC, des Weiteren über Regionen, die an der absteigenden Schmerzmodulation beteiligt sind, z. B. die Amygdala, den Hypothalamus und das periaquäduktale Grau (Übersicht in [63, 87]).

» Das ventrale Striatum spielt eine entscheidende Rolle bei der Vorhersage von Belohnung

Das ventrale Striatum hingegen spielt in der Belohnungsverarbeitung eine entscheidende Rolle bei der Vorhersage von Belohnung, indem es positive und negative Vorhersagefehler codiert [99]. Das ventrale Striatum wird zwar nicht als typische schmerzverarbeitende Hirnregion betrachtet, zeigt aber zuverlässig eine Aktivierung in Reaktion auf schmerzhafte Reize (Übersicht in [65]) und ist an der Modulation von Schmerz beteiligt [42, 101]. Möglich ist eine solche Schmerzmodulation durch Projektionen zum ACC, der Amygdala, dem medialen Thalamus und dem Hypothalamus [31, 52, 114].

Zusammenfassend erscheint naheliegend, dass der orbitofrontale Kortex und das ventrale Striatum eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der Interaktion von Schmerz und Belohnung spielen. Dies

muss jedoch erst gezielt in experimentellen Studien untersucht werden.

Veränderungen der Belohnungsverarbeitung bei chronischem Schmerz

Etliche klinische und experimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Verarbeitung von Belohnung bei chronischem Schmerz beeinträchtigt ist: So ist erstens Anhedonie – die Unfähigkeit, Freude zu empfinden – mit chronischem Schmerz assoziiert [79, 80]. Des Weiteren zeigen Ratten mit neuropathischem Schmerz eine verringerte Belohnungssensitivität und/oder eine verringerte Motivation, Belohnung zu erreichen [88]. Drittens wurde bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, CRPS, Fibromyalgie und Migräne ein beeinträchtigtes belohnungsbasiertes Entscheidungsverhalten beschrieben [88]. Drittens wurde bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz, CRPS, Fibromyalgie und Migräne ein beeinträchtigtes belohnungsbasiertes Entscheidungsverhalten beschrieben [2, 11, 103, 109, 112]. Viertens zeigen Fibromyalgiepatienten ein beeinträchtigtes operantes, d. h. belohnungsbasiertes, Lernen [8]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass chronischer Schmerz die Motivation reduziert, Belohnung zu erreichen [4, 32]. Dies steht im Widerspruch zu den oben genannten Ergebnissen, die gesteigerte Motivation bei gesunden Probanden mit experimentellem Schmerz zeigten. Die von Barendregt et al. [4] und Fishbain et al. [32] publizierten Ergebnisse lassen jedoch keine eindeutigen Schlüsse zu, da mögliche Einflüsse durch komorbide Depression nicht kontrolliert wurden.

Außerdem scheinen Veränderungen der Belohnungsverarbeitung bei chronischem Schmerz gegenüber Gesunden mit zerebralen Veränderungen assoziiert zu sein. So sind Beeinträchtigungen des belohnungsbasierten Entscheidungsverhaltens bei chronischem Schmerz vergleichbar mit den Beeinträchtigungen bei Patienten mit orbitofrontalen Läsionen [5]. Veränderungen des Entscheidungsverhaltens bei chronischem Schmerz könnten demnach durch Beeinträchtigungen des orbitofrontalen

Tab. 1 Übersicht über die möglichen Trainingsformen und deren Eignung für spezifische Patientengruppen

Training	Patientengruppen	Literatur
Prothesentraining	Phantomschmerz	[24, 70, 113]
Diskriminationstraining	Phantomschmerz	[34, 56]
Diskriminationstraining	Complex regional pain syndrome (CRPS)	[74, 86]
Spiegel- und motorisches Training	Phantomschmerz	[14, 36]
Vorstellungstraining	Phantomschmerz	[72]
Handlateralisierung, Vorstellungs- und Spiegeltraining	Phantomschmerz, CRPS	[82, 83]
Verhaltenstherapie	Fibromyalgiesyndrom, chronischer Rückenschmerz	[22, 104, 105]

Kortex erzeugt werden. Solche Effekte von chronischem Schmerz auf den orbitofrontalen Kortex wurden auch im Tiermodell gezeigt [57, 89].

Bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz ergab eine fMRT-Studie außerdem einen Anstieg der Aktivierung im ventralen Striatum, speziell im Nucleus accumbens, als Reaktion auf eine Schmerzreize. Im Gegensatz dazu zeigten gesunde Kontrollen in dieser Studie eine reduzierte Aktivierung [3]. Darüber hinaus wurden bei chronischem Schmerz Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen Nucleus accumbens und präfrontalem Kortex gefunden [10, 78]. Anatomisch wurde ein Trend zu reduzierten Volumina des Nucleus accumbens bei chronischem Schmerz berichtet. Des Weiteren korrelierten diese Volumina mit der Empfindlichkeit, auf Belohnung zu reagieren (mit einem Fragebogen erhoben). Generell war die Empfindlichkeit, auf Belohnung zu reagieren, bei Patienten mit chronischem Schmerz im Vergleich zu gesunden Kontrollen niedriger, auch wenn diese Korrelation bezüglich einer depressiven Symptomatik kontrolliert wurde [29].

Zusammenfassend liefern etliche Studien Hinweise auf eine beeinträchtigte Wahrnehmung und neurophysiologische Verarbeitung von Belohnung bei chronischem Schmerz. Zukünftige Studien sollten einen Fokus auf die Untersuchung solcher Mechanismen legen, da diese für die Schmerztherapie relevant sind, wie im Folgenden ausgeführt.

Implikationen für die Therapie

Basierend auf den verschiedenen Veränderungen, die sich bei chronischem Schmerz gegenüber einem nichtchronischen Zustand ergeben, können verschiedene Ansätze der Schmerztherapie abgeleitet werden. Beispielsweise geht Schmerz mit einem erhöhten Einstrom aus der Peripherie ins Gehirn und auch mit einer Überlappung topografisch benachbarter Gehirnregionen einher. Beides, also der periphere Einstrom und die funktionellen Veränderungen der Gehirnregionen, sollte aber wiederum die Schmerzwahrnehmung beeinflussen [93, 95, 96, 106].

Die Verhinderung eines somatosensorischen Schmerzgedächtnisses, d. h. einer durch Lernen induzierten Veränderung der somatosensorischen Karte im Gehirn und ihrer assoziierten Areale [1, 23], stellt eine wichtige Aufgabe der Schmerztherapie dar. Hierfür kommen unter anderem Stimulationsmethoden, Bewegungs-, Spiegel- und motorisches Vorstellungstraining sowie Verhaltenstherapie zum Einsatz, die im Folgenden detailliert diskutiert werden. Eine Übersicht über die verschiedenen Therapieansätze mit einer Zuordnung zu den verschiedenen Störungsbildern und mit Literatur zur Effektivität findet sich in **Tab. 1**.

Stimulation und Bewegungstraining

Für Patienten mit Phantomschmerz stehen verschiedene Methoden der Stimulation zur Verfügung, die als effektive Therapieverfahren verwendet werden kön-

nen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass der intensive Einstrom in das der amputierten Gliedmaße entsprechende Kortexareal durch die Nutzung einer myoelektrischen Prothese die kortikale Reorganisation und den Phantomschmerz reduziert [69, 113]. Ähnlich funktioniert auch ein als Prothese umfunktionierter Stumpf [113]. In einer Längsschnittstudie von Dietrich et al. [24] verminderte eine mit sensorischem Feedback versehene Prothese effektiv Phantomschmerz. Dies legt nahe, dass ein visuelles und sensorisches Feedback über die Prothese zu einer Rückbildung maladaptiver zentralnervöser Veränderungen führt.

Eine andere Möglichkeit, für einen relevanten peripheren Einstrom ins Gehirn zu sorgen, ist das sensorische Diskriminationstraining. Hierbei werden Elektroden über dem Amputationsstumpf so verteilt, dass sie den Nerv erregen, der den amputierten Teil des Arms innerviert (**Abb. 1**). Die Effekte dieses Trainings wurden in einer Studie untersucht, in der an verschiedenen Elektrodenpaaren und mit verschiedenen Stimulationsfrequenzen gereizt wurde. Die Patienten sollten die Frequenz und den Ort der Stimulation unterscheiden. Nach dem Training gab es eine substantielle Verbesserung in der Zwei-Punkt-Diskrimination (dabei wird geprüft, ab welcher Entfernung zwei Reize nicht mehr als ein Reiz wahrgenommen werden). Auch die Intensität des Phantomschmerzes war wesentlich geringer. Begleitet wurden diese Verbesserungen von Veränderungen der kortikalen Reorganisation: Die ursprüngliche Ausdehnung der Mundregion in das vormalige Handgebiet wurde zu einer Position der Mundrepräsentation verändert, wie sie bei Gesunden vorliegt [34]. Anstelle der Diskrimination von Reizen am Stumpf kann auch eine asynchrone Stimulation des Stumpfs und der Lippe zu einer signifikanten Reduzierung des Phantomschmerzes führen [56]. Somit scheint eine Trennung überlappender und für Schmerz zuständiger kortikaler Netzwerke im somatosensorisch-motorischen Kortex sinnvoll und indiziert.

Bei Patienten mit CRPS fanden sich ähnliche Ergebnisse. Ein aktives Diskriminieren taktiler Reize an der betroffenen Hand – mit dem Fokus der Aufmerk-

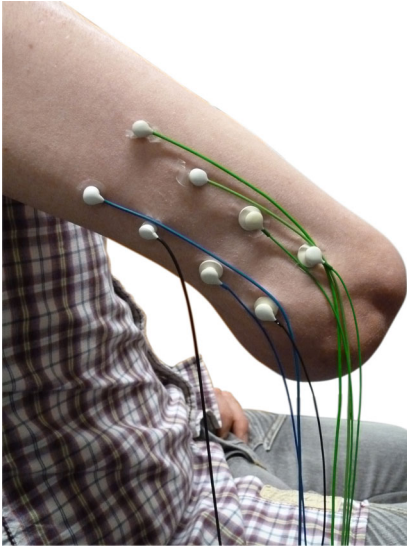


Abb. 1 ▲ Sensorisches Diskriminationstraining. Patient beim sensorischen Diskriminationstraining. Hierbei werden 4 Elektrodenpaare über dem Amputationsstumpf verteilt, sodass sie den Nerv erregen, der den amputierten Teil des Arms innerviert. Aufgabe der Patienten ist es, die Frequenz und den Ort der Reize zu diskriminieren. Das Training wird über 2 Wochen für 90 min/Tag durchgeführt

samkeit auf die Stimulation – führte zu einer Verbesserung der Schmerzintensität und der Zwei-Punkt-Diskrimination im Vergleich zu einer passiven Reizung [86]. Ebenfalls verbesserte sich die räumliche Diskriminationsfähigkeit bei einer taktilen Koaktivierung verschiedener rezeptiver Felder [74].

Somit stellt sich die Frage, ob eine aktive Stimulation notwendig ist oder eine passive Stimulation als ausreichend erachtet werden kann. In Studien an Ratten konnte gezeigt werden, dass ein assoziatives (Hebbsches) Verknüpfen taktiler Reize zu einer selektiven Vergrößerung der kortikalen Areale führt, die sowohl die stimulierten Gebiete als auch die korrespondierenden rezeptiven Felder repräsentieren [48]. Bei gesunden Probanden führte eine verknüpfte taktile Reizung zu einer verbesserten räumlichen Diskrimination [48, 49] und einer Verschiebung der Repräsentation des stimulierten Gebiets im primären somatosensorischen Kortex [47]. Dies deutet darauf hin, dass durch Koaktivierung hervorgerufene schnelle plastische Prozesse zu Veränderungen auf Ebene des Kortex und der Wahrnehmung führen und dass Ver-

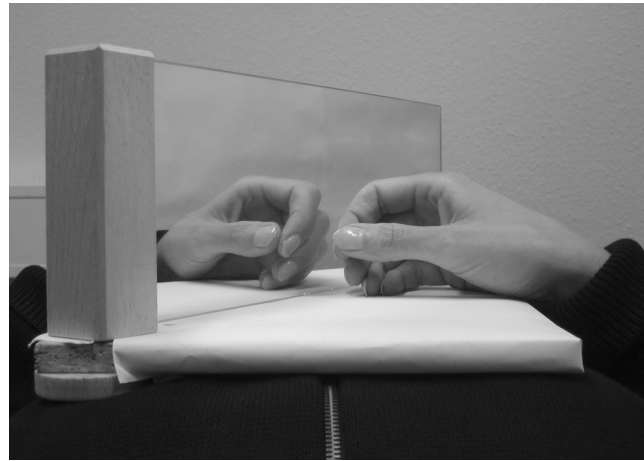


Abb. 2 ◀ Spiegelbox, wie sie im Spiegeltraining verwendet wird. Das Beobachten der intakten Hand im Spiegel erzeugt den Eindruck, dass die dahinterliegende amputierte oder beeinträchtigte Hand gesehen wird

änderungen auf kortikaler und auf Wahrnehmungsebene auf plastischen Prozessen basieren, die durch Koaktivierung hervorgerufen werden. Entsprechend ist möglich, dass bei Gesunden eine passive Stimulation ohne Aufgabe für eine Veränderung auf Wahrnehmungs- und kortikaler Ebene ausreicht, während bei Patienten, die Reize schlechter diskriminieren können [74, 86], eine aktive Reizung für eine Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit (und Schmerzstärke) nötig ist.

» Belohnungsreize können die perzeptuelle Diskrimination in der Schmerzwahrnehmung modulieren

Studiendaten zeigen, dass Belohnungsreize eingesetzt werden können, um die perzeptuelle Diskrimination in der Schmerzwahrnehmung zu modulieren [8, 54]. Darauf basierend könnten solche Belohnungsreize den Erfolg von Stimulations- und Bewegungstraining optimieren. Durch die Belohnung gewünschter Reaktionen könnte die Steigerung der Diskriminationsleistung beschleunigt und damit der Effekt auf die klinischen Schmerzen verbessert werden. Allerdings ist zu beachten, dass Patienten mit chronischem Schmerz vermutlich eine veränderte Belohnungsverarbeitung haben, wie oben ausgeführt. Bevor Belohnungsreize optimal in solchen Therapieverfahren eingesetzt werden können, sind daher weitere Studien not-

wendig, welche die Veränderungen der Belohnungsverarbeitung charakterisieren und Möglichkeiten des Einsatzes in der Therapie gezielt untersuchen.

Spiegel- und motorisches Vorstellungstraining

Ramachandran et al. [94] schlugen vor, dass die beobachteten Reorganisationen bei Patienten mit Phantomschmerz durch die Benutzung eines Spiegels rückgängig gemacht werden könnten (Abb. 2). Wird die intakte Hand vor einem Spiegel so bewegt, dass der visuelle Eindruck entsteht, man sehe die amputierte Hand, können eine verbesserte Bewegungsfähigkeit des Phantomglieds sowie ein verringertes Schmerzempfinden erreicht werden [94]. Bei Patienten mit Amputation eines Beins zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Bewegungen im Phantom bei Bewegungen vor einem Spiegel [13]. Eine einmalige Spiegelintervention führte zu einem lebhafteren Bewusstsein des Phantoms und einer neuen oder verbesserten Fähigkeit, es zu bewegen [55]. Neben Bewegungen des vorhandenen Glieds vor einem Spiegel zeigte sich auch bei Bewegung des Phantoms ohne Spiegel eine Verringerung des Phantomschmerzes sowie der Phantomempfindungen [12]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, die auf einer einmaligen Intervention beruhen, zeigte sich nach 4 Wochen Spiegeltraining ein signifikanter Rückgang des Phantomschmerzes im Vergleich zu einem Training mit verdecktem Spiegel oder

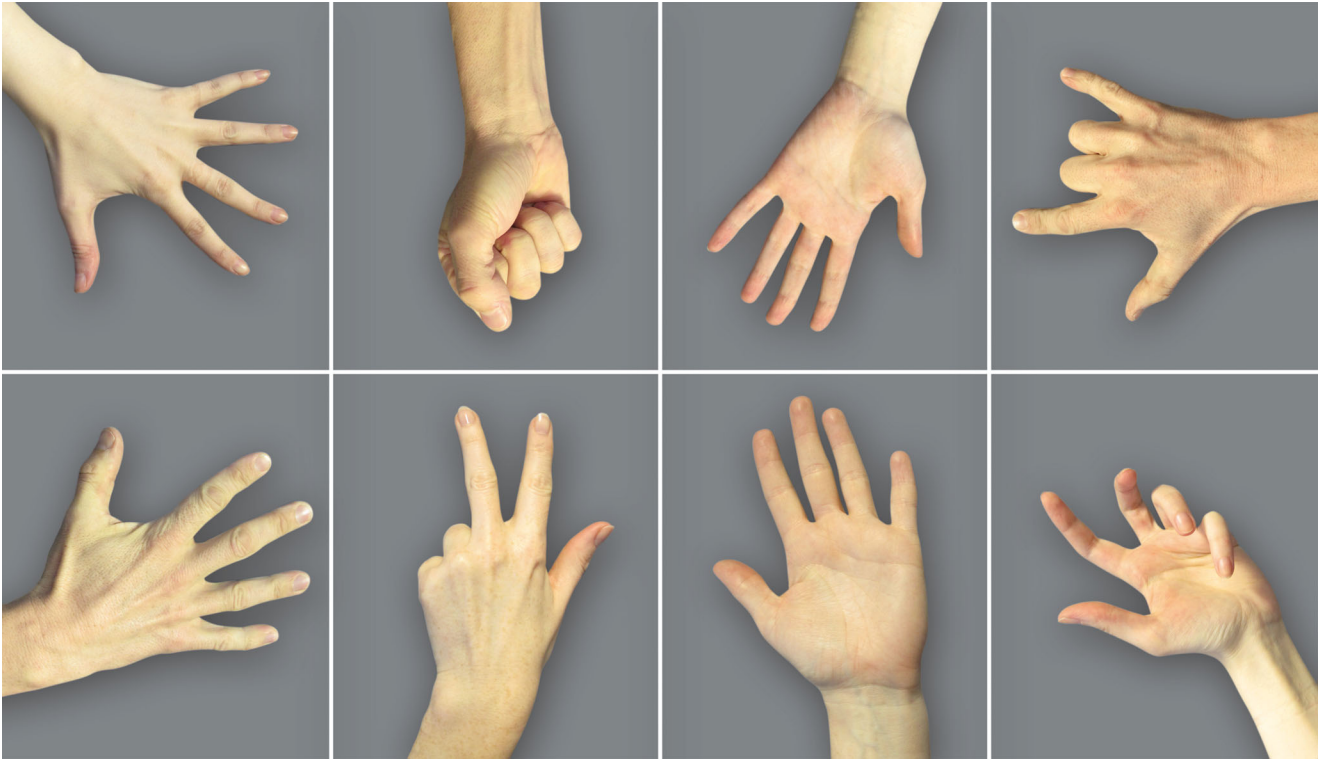


Abb. 3 ▲ Aufgabe zur Hand-Seiten-Erkennung. Das graduelle 3-teilige motorische Trainingsprogramm beinhaltet eine Aufgabe zur Hand-Seiten-Erkennung, eine vorgestellte Bewegung der beeinträchtigten Hand sowie Spiegeltraining. Dargestellt sind hier Beispiele von Handpositionen der Hand-Seiten-Erkennungs-Aufgabe. Die Patienten müssen entscheiden, ob die Hand eine linke oder rechte Hand ist

mentaler Visualisierung bei beinamputierten Patienten [14].

» Visuelles Feedback kann Phantomschmerz beeinflussen

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass visuelles Feedback Phantomschmerz beeinflussen kann. Dies wird auch durch andere Arbeiten bestätigt, die zeigen, dass das Sehen Vorrang vor anderen Sinnen hat (auch vor Berührung), wenn visuelle Informationen mit Informationen eines anderen Sinns im Widerspruch stehen [53, 97].

Wir konnten zeigen, dass amputierte Patienten mit Phantomschmerz den somatosensorisch-motorischen Kortex kontralateral zum amputierten Körperteil nicht aktivierten, wenn sie die intakte Hand vor einem Spiegel bewegten [19]. Patienten ohne Phantomschmerz und gesunde Kontrollen wiederum zeigten eine Aktivierung des somatosensorisch-motorischen Kortex kontralateral zum amputierten Körperteil. Ein ähnliches

Muster zeigte sich auch bei Bewegungen der intakten Hand ohne Spiegel und bei vorgestellten Bewegungen des Phantoms. Außerdem korrelierte das Ausmaß des Phantomschmerzes negativ mit der Aktivierung des somatosensorisch-motorischen Kortex kontralateral zur Amputation. Die ähnlichen neuronalen Muster unter allen drei Bedingungen deuten darauf hin, dass die Effekte des Spiegeltrainings nicht auf spezifischen Mechanismen basieren [85].

In einem Spiegeltraining über 4 Wochen zeigte sich, dass das Vorhandensein eines Teleskops, also des Gefühls, dass der Arm der Phantomhand zum Stumpf hin geschrumpft ist, einen verringerten Effekt des Spiegeltrainings voraussagt. Dies kann durch die Inkongruenz von wahrgenommener Position des Phantoms und gesehendem Spiegelbild der vorhandenen Hand erklärt werden [36]. Hier könnte man durch Trainings in virtueller und erweiterter Realität auf die Gegebenheiten des Teleskops eingehen [107].

Auch die Vorstellung allein kann die kortikale Karte, die das amputierte

Glied repräsentiert, beeinflussen und den Phantomschmerz reduzieren [46, 72]. Dies steht im Widerspruch zu der oben beschriebenen Studie [14], in der keine schmerzbezogenen Veränderungen nach Vorstellung auftraten. In dieser Studie wurden keine kortikalen Veränderungen als objektives Maß erhoben. Zusammenfassend deuten die Studien darauf hin, dass eine Modifizierung des Einstroms zu Gehirnregionen, die vormalig das amputierte Glied repräsentierten, die Schmerzempfindung verändern könnte.

Bei Patienten mit CRPS wurde ein 3-teiliges Trainingsprogramm angewendet [83, 84]. Dieses beinhaltete eine Hand-Seiten-Erkennungsaufgabe, bei der das Bild einer Hand als eine linke oder rechte Hand erkannt werden musste (Abb. 3), eine vorgestellte Bewegung der beeinträchtigten Hand sowie Spiegeltraining (Patienten sollten die auf einem Bild gezeigte Position beider Hände nachstellen und dabei das Spiegelbild der unbeeinträchtigten Hand beobachten). Nach einem 2-wöchigen Training war der klinische Schmerz signifikant

reduziert. Dieses Ergebnis konnte bei Patienten mit Phantomschmerz repliziert werden [82]. In einer weiteren Studie zum CRPS wurden verringerte Schmerzeinschätzungen während und nach einem Spiegeltraining mit der unbeeinträchtigten Hand gefunden [81].

Verhaltenstherapie

Patienten mit einem hohen Maße an Schmerzverhalten und Beeinträchtigung durch den Schmerz sollten von einer operanten Verhaltenstherapie profitieren, die auf dem gezielten Einsatz von Belohnungsreizen bzw. der Reduktion von Belohnung unerwünschten Verhaltens basiert. Die Ziele dieser Therapieform sind [37, 38]

- eine Reduktion von Schmerzverhalten mit dem Ziel, Schmerz zu reduzieren,
- eine Erhöhung der Aktivitäten sowie von gesundem Verhalten am Arbeitsplatz, in der Freizeit und in der Familie,
- eine Reduktion der Einnahme von Medikamenten sowie die Etablierung eines Medikamentenmanagements und
- eine Veränderung im Verhalten von Bezugspersonen.

Das übergeordnete Ziel ist, die Einschränkungen und Beeinträchtigungen der Patienten durch eine Verringerung der Schmerzintensität und Steigerung des gesundheitsfördernden Verhaltens zu reduzieren und somit die Lebensqualität zu erhöhen. Die Medikation wird von einer Einnahme bei Bedarf zu einem Einnahmeplan verändert, nach dem die Medikamente zu festen Zeiten eingenommen werden. Durch diese Änderung von einer schmerzkontingenten zu einer zeitkontingenten Medikamentengabe sollen eine negative Verstärkung und damit Belohnungseffekte verhindert werden.

Ähnliche Prinzipien gelten für eine Erhöhung der Aktivitäten und die damit einhergehende Reduktion der Inaktivität und Invalidität. Dafür können Wochenpläne und angenehme Aktivitäten eingesetzt werden. Der Fokus der Patienten soll auf positiven Aktivitäten und

Hier steht eine Anzeige.



nicht auf dem Schmerz liegen. Zur Umsetzung können die Bezugspersonen der Patienten als „Kotherapeuten“ eingesetzt werden, um den Patienten zu aktivieren und Schonverhalten zu reduzieren. Die Bezugspersonen lernen dabei, gesundheitsförderndes Verhalten zu belohnen und dadurch zu verstärken und Schmerzverhalten zu ignorieren bzw. davon abzulenken, um die Belohnung eines solchen Verhaltens zu vermeiden. Eine unterstützende Physiotherapie fördert den Aufbau der Muskeln.

Vielsprechende Ergebnisse dieses Trainings zeigten sich sowohl bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz als auch bei Patienten mit FMS [104, 105]. Eine veränderte kortikale Verarbeitung von Schmerzreizen nach einer Verhaltenstherapie konnte beim FMS gefunden werden [22]. Dabei zeigte sich eine enge Korrelation zwischen der Effektstärke der Verhaltenstherapie und der Hirnreaktion auf die Schmerzreize.

Solche operante Verfahren sind grundlegend auf die Verwendung von Belohnungsreizen angewiesen. Obwohl, wie oben ausgeführt, die Belohnungsverarbeitung bei Patienten mit chronischem Schmerz beeinträchtigt scheint, sind operante Verfahren in der Schmerztherapie wirksam. Dies spricht für die Effektstärke dieser Verfahren und lässt vielmehr vermuten, dass die Wirkung sogar noch optimiert werden kann. Dafür ist jedoch ein umfassenderes Wissen über solche Beeinträchtigungen und über Wege, wie diesen entgegengewirkt werden kann, notwendig. Durch ein gezieltes Training, z. B. durch ein Genusstraining der Achtsamkeitsansätze, könnte die Empfindlichkeit, auf Belohnung zu reagieren, bei Patienten mit chronischem Schmerz wiederhergestellt werden [41, 62].

Fazit für die Praxis

- Chronischer Schmerz lässt sich durch eine Reihe psychologischer Verfahren beeinflussen, die schmerzassoziierte negative Gedächtnisinhalte und die damit einhergehende maladaptive Reorganisation des Gehirns modulieren.
- Verhaltenstherapeutische Ansätze, Prothesentraining, sensorisches Dis-

krimationstraining, die Spiegeltherapie und motorisches Vorstellungstraining beeinflussen maladaptive Lernprozesse und verringern somit den Schmerz.

- Während die positiven langanhaltenden Effekte verhaltenstherapeutischer Schmerztherapie bereits gezeigt wurden, stehen Langzeituntersuchungen der anderen Verfahren in kontrollierten Studien noch am Anfang. Erste Befunde sind jedoch erfolgversprechend.
- Ein umfangreicheres Wissen über die Veränderung der Belohnungsverarbeitung bei chronischen Schmerzen könnte angewendet werden, um die Erfolge von belohnungsbasierten Ansätzen weiter zu optimieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Diers

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, LWL-Universitätsklinikum, Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinenstr. 1–3, 44791 Bochum, Deutschland
martin.diers@rub.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Becker und M. Diers geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Albanese MC, Duerden EG, Rainville P et al (2007) Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci* 27:4612–4620
2. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24:10410–10415
3. Baliki MN, Geha PY, Fields HL et al (2010) Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* 66:149–160
4. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM et al (1998) Fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 57:291–295
5. Bechara A, Damasio AR, Damasio H et al (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7–15
6. Becker S, Gandhi W, Elfassy NM et al (2013) The role of dopamine in the perceptual modulation of

nociceptive stimuli by monetary wins or losses. *Eur J Neurosci* 38:3080–3088

7. Becker S, Gandhi W, Kwan S et al (2015) Doubling your payoff: winning pain relief engages endogenous pain inhibition (1,2,3). *eNeuro*. doi:10.1523/eneuro.0029-15.2015
8. Becker S, Kleinbohl D, Baus D et al (2011) Operant learning of perceptual sensitization and habituation is impaired in fibromyalgia patients with and without irritable bowel syndrome. *Pain* 152:1408–1417
9. Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G (1999) Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve. *Exp Brain Res* 126:383–398
10. Berger SE, Baria AT, Baliki MN et al (2014) Risky monetary behavior in chronic back pain is associated with altered modular connectivity of the nucleus accumbens. *BMC Res Notes* 7:739
11. Biagianti B, Grazi L, Gambini O et al (2012) Orbitofrontal dysfunction and medication overuse in patients with migraine. *Headache* 52:1511–1519
12. Brodie EE, Whyte A, Niven CA (2007) Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *Eur J Pain* 11:428–436
13. Brodie EE, Whyte A, Waller B (2003) Increased motor control of a phantom leg in humans results from the visual feedback of a virtual leg. *Neurosci Lett* 341:167–169
14. Chan BL, Witt R, Charrow AP et al (2007) Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357:2206–2207
15. Claes N, Crombez G, Vlaeyen JW (2015) Pain-avoidance versus reward-seeking: an experimental investigation. *Pain* 156:1449–1457
16. Claes N, Karos K, Meulders A et al (2014) Competing goals attenuate avoidance behavior in the context of pain. *J Pain* 15:1120–1129
17. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW et al (1991) Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain* 114:615–627
18. Cook DB, Lange G, Ciccone DS et al (2004) Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 31:364–378
19. Diers M, Christmann C, Koeppel C et al (2010) Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 149:296–304
20. Diers M, Koeppel C, Diesch E et al (2007) Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: an EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 24:76–83
21. Diers M, Koeppel C, Yilmaz P et al (2008) Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Clin Neurophysiol* 25:153–160
22. Diers M, Yilmaz P, Rance M et al (2012) Treatment-related changes in brain activation in patients with fibromyalgia syndrome. *Exp Brain Res* 218:619–628
23. Diesch E, Flor H (2007) Alteration in the response properties of primary somatosensory cortex related to differential aversive Pavlovian conditioning. *Pain* 131:171–180
24. Dietrich C, Walter-Walsh K, Preissler S et al (2012) Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: proof of a principle. *Neurosci Lett* 507:97–100

25. Draganski B, Gaser C, Busch V et al (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311–312
26. Dum J, Herz A (1984) Endorphinergic modulation of neural reward systems indicated by behavioral changes. *Pharmacol Biochem Behav* 21:259–266
27. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C et al (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305–307
28. Elbert TR, Flor H, Birbaumer N et al (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5:2593–2597
29. Elvemo NA, Landro NI, Borchgrevink PC et al (2015) Reward responsiveness in patients with chronic pain. *Eur J Pain* 19:1537–1543
30. Fields HL (2007) Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 32:242–246
31. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM (2006) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Hrsg) *Textbook of pain*. Elsevier, Churchill, S125–142
32. Fishbain DA, Cutler RB, Cole B et al (2004) Are patients with chronic low back pain or chronic neck pain fatigued? *Pain Med* 5:187–195
33. Flor H, Braun C, Elbert T et al (1997) Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 224:5–8
34. Flor H, Denke C, Schaefer M et al (2001) Effect of sensory discrimination training on cortical reorganization and phantom limb pain. *Lancet* 375:1763–1764
35. Flor H, Elbert T, Knecht S et al (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
36. Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M et al (2014) Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain* 18:729–739
37. Fordyce G (1976) *Behavioral concepts in chronic pain illness*. Mosby, St. Louis
38. Fordyce G (2014) *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
39. Gandhi W, Becker S, Schweinhardt P (2014) The influence of pain on reward processing: current literature and prospects. In: Fairbanks CA, Martin TJ (Hrsg) *Neurobiological studies of addiction in chronic pain states, contemporanea*. Springer, New York, S31–48
40. 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* 17:1093–1103
41. Garland EL (2016) Restructuring reward processing with Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement: novel therapeutic mechanisms to remediate hedonic dysregulation in addiction, stress, and pain. *Ann NY Acad Sci*. doi:10.1111/nyas.13034
42. Gear RW, Aley KO, Levine JD (1999) Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci* 19:7175–7181
43. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM et al (1994) Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 58:185–193
44. Giesecke T, Gracely RH, Clauw DJ et al (2006) Central pain processing in chronic low back pain: Evidence for reduced pain inhibition. *Schmerz*. doi:10.1007/s00482-006-0473-8
45. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA et al (2004) Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50:613–623
46. Giraux P, Sirigu A (2003) Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *Neuroimage* 20(Suppl 1):S107–S111
47. Godde B, Ehrhardt J, Braun C (2003) Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex. *Neuroreport* 14:543–546
48. Godde B, Spengler F, Dinse HR (1996) Associative pairing of tactile stimulation induces somatosensory cortical reorganization in rats and humans. *Neuroreport* 8:281–285
49. Godde B, Stauffenberg B, Spengler F et al (2000) Tactile coactivation-induced changes in spatial discrimination performance. *J Neurosci* 20:1597–1604
50. Grabenhorst F, Rolls ET (2011) Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15:56–67
51. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM et al (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 46:1333–1343
52. Groenewegen HJ, Russchen FT (1984) Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidum, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol* 223:347–367
53. Halligan PW, Hunt M, Marshall JC et al (1996) When seeing is feeling: acquired synaesthesia or phantom touch? *Neurocase* 2:21–29
54. Hölzl R, Kleinböhl D, Huse E (2005) Implicit operant learning of pain sensitization. *Pain* 115:12–20
55. Hunter JP, Katz J, Davis KD (2003) The effect of tactile and visual sensory inputs on phantom limb awareness. *Brain* 126:579–589
56. Huse E, Preissl H, Larbig W et al (2001) Phantom limb pain. *Lancet* 358:1015
57. Ji G, Sun H, Fu Y et al (2010) Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J Neurosci* 30:5451–5464
58. Juottonen K, Gockel M, Silen T et al (2002) Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 98:315–323
59. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W et al (2001) Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 21:3609–3618
60. Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC et al (1994) Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 72:2517–2524
61. Kleinböhl D, Hölzl R, Moltner A et al (1999) Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 81:35–43
62. Koppenhöfer E (2004) *Kleine Schule des Geniesens: Ein verhaltenstherapeutisch orientierter Behandlungsansatz zum Aufbau positiven Erlebens und Handelns*. Pabst Science Publishers, Lengerich
63. Kringelbach ML, Rolls ET (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72:341–372
64. Le Magnen J, Marfaing-Jallat P, Miceli D et al (1980) Pain modulating and reward systems: a single brain mechanism? *Pharmacol Biochem Behav* 12:729–733
65. Leknes S, Tracey I (2008) A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci* 9:314–320
66. Lorenz J (1998) Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 57(Suppl 2):19–22
67. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B (1996) Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100:165–168
68. Lotze M, Flor H, Grodd W et al (2001) Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 124:2268–2277
69. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N et al (1999) Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 2:501–502
70. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N et al (1999) Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 2:501–502
71. Low LA, Fitzgerald M (2012) Acute pain and a motivational pathway in adult rats: influence of early life pain experience. *PLoS ONE* 7:e34316
72. Maciver K, Lloyd DM, Kelly S et al (2008) Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 131:2181–2191
73. Maihofner C, Baron R, Decol R et al (2007) The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130:2671–2687
74. Maihofner C, Decol R (2007) Decreased perceptual learning ability in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 11:903–909
75. Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F (2006) Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 66:711–717
76. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B et al (2004) Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 63:693–701
77. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B et al (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61:1707–1715
78. Mansour AR, Baliki MN, Huang L et al (2013) Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 154:2160–2168
79. Marbach JJ, Lund P (1981) Depression, anhedonia and anxiety in temporomandibular joint and other facial pain syndromes. *Pain* 11:73–84
80. Marbach JJ, Richlin DM, Lipton JA (1983) Illness behavior, depression and anhedonia in myofascial face and back pain patients. *Psychother Psychosom* 39:47–54
81. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF et al (2003) A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 42:97–101
82. Moseley GL (2006) Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 67:2129–2134
83. Moseley GL (2004) Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 108:192–198
84. Moseley GL (2005) Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain* 114:54–61

85. Moseley GL, Gallace A, Spence C (2008) Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain* 138:7–10
86. Moseley GL, Zalucki NM, Wiech K (2008) Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain* 137:600–608
87. Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206–219
88. Ozaki S, Narita M, Narita M et al (2002) Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in mu-opioid receptor functions in the ventral tegmental area. *J Neurochem* 82:1192–1198
89. Pais-Vieira M, Lima D, Galhardo V (2007) Orbito-frontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience* 145:225–231
90. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K et al (2003) Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 105:403–413
91. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P et al (2005) Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 57:425–429
92. Price DD, Verne GN, Schwartz JM (2006) Plasticity in brain processing and modulation of pain. *Prog Brain Res* 157:333–352
93. Rainville P, Duncan GH, Price DD et al (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968–971
94. Ramachandran VS, Rogers Ramachandran D, Cobb S (1995) Touching the phantom limb. *Nature* 377:489–490
95. Rance M, Ruttorf M, Nees F et al (2014) Neurofeedback of the difference in activation of the anterior cingulate cortex and posterior insular cortex: two functionally connected areas in the processing of pain. *Front Behav Neurosci* 8:357
96. Rance M, Ruttorf M, Nees F et al (2014) Real time fMRI feedback of the anterior cingulate and posterior insular cortex in the processing of pain. *Hum Brain Mapp* 35:5784–5798
97. Rock I, Victor J (1964) Vision and touch: an experimentally created conflict between the two senses. *Science* 143:594–596
98. Roy M, Piche M, Chen JI et al (2009) Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:20900–20905
99. Schultz W (2007) Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 30:259–288
100. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O et al (2003) Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 61:515–519
101. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM et al (2008) Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 65:220–231
102. Talmi D, Dayan P, Kiebel SJ et al (2009) How humans integrate the prospects of pain and reward during choice. *J Neurosci* 29:14617–14626
103. Tamburin S, Maier A, Schiff S et al (2014) Cognition and emotional decision-making in chronic low back pain: an ERPs study during Iowa gambling task. *Front Psychol* 5:1350
104. Thieme K, Flor H, Turk DC (2006) Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 8:R121
105. Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H (2003) Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 49:314–320
106. Tracey I, Mantyh PW (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55:377–391
107. Trojan J, Diers M, Fuchs X et al (2014) An augmented reality home-training system based on the mirror training and imagery approach. *Behav Res Methods* 46:634–640
108. Van Damme S, Van Ryckeghem DM, Wyffels F et al (2012) No pain no gain? Pursuing a competing goal inhibits avoidance behavior. *Pain* 153:800–804
109. Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Calandre EP et al (2009) Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol* 24:113–122
110. Villemure C, Bushnell MC (2009) Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci* 29:705–715
111. Vos BP, Benoist JM, Gauthron M et al (2000) Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res* 17:109–122
112. Walteros C, Sanchez-Navarro JP, Munoz MA et al (2011) Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 70:294–301
113. Weiss T, Miltner WH, Adler T et al (1999) Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett* 272:131–134
114. Williams DJ, Crossman AR, Slater P (1977) The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res* 130:217–227
115. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160–172
116. Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS et al (1994) Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 5:701–704
117. Younger J, Aron A, Parke S et al (2010) Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: involvement of neural reward systems. *PLOS ONE* 5:e13309