

Schmerzbezogenes Vermeidungslernen und Vermeidungsverhalten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Philosophie
des Fachbereiches 06
Psychologie und Sportwissenschaft
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Angy Emmelmann

aus Pohlheim

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig
1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Christiane Hermann
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Julia Glombiewski

Danksagung

Ich möchte allen Menschen danken, die mich bei meinem Dissertationsprojekt unterstützt haben.

Ich danke allen voran herzlich Prof. Dr. Christiane Hermann, meiner Doktormutter, die mich förderte, immer ein offenes Ohr hatte und mir mit fachlichem Rat zur Seite stand. Ich danke auch Prof. Dr. Julia Glombiewski für die unkomplizierte Übernahme der Zweitkorrektur.

Ich danke allen Menschen, die als Versuchspersonen an meinen Studien teilgenommen haben, da die Realisierung meines Projektes ohne dieses tolle freiwillige Engagement nicht möglich gewesen wäre. Ich danke allen Hiwis, Praktikanten sowie Bachelor- und Masterstudierenden, die ihre Abschlussarbeit bei mir schrieben und so das Dissertationsprojekt unterstützten.

Ich danke meinen lieben Kolleginnen und Kollegen, die immer ein offenes Ohr und motivierende Worte für mich übrig hatten.

Ich danke meinen Eltern Conny und Rainer, meinem Bruder Tommy und seiner Frau Lara, meinen Großeltern Irmgard und Gerhard sowie Rotraud und Horst dafür, dass sie nie den Glauben an mich verloren und mich stets unterstützt haben. Mein lieber Opa Gerhard: Leider kannst Du diese Arbeit nicht mehr persönlich lesen, aber wie ich es versprochen habe, denke ich zu allen Zeiten an Dich und weiß, dass Dir diese Arbeit viel bedeutet hätte – gedanklich hast auch Du mich auf diesem Weg begleitet.

Ich danke von ganzem Herzen meinem Lebenspartner und besten Freund Marvin Anger. Du bist mein engster Begleiter durch alle frohen, traurigen, guten und schlechten Zeiten und unterstützt mich stets mit all deiner Kraft. Ich danke auch Marvins Eltern Ariane und Joe für die Unterstützung, der stets offenen Tür und der Möglichkeit, die Dissertation in stundenlanger Kooperation mit ihrem Hund Cody zu schreiben und mit ihm regenerative Spaziergänge machen zu dürfen.

Herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Schmerzbezogenes Vermeidungslernen und Vermeidungsverhalten.....	1
1 Theoretischer Hintergrund	2
1.1 Chronische muskuloskeletale (Rücken-)Schmerzen	2
1.2 Das FAM chronischer muskuloskeletaler Schmerzen.....	4
1.2.1 Lernmechanismen in der Entstehung chronischer Schmerzen	6
1.2.1.1 <i>Klassische Konditionierungsprozesse.....</i>	6
1.2.1.2 <i>Operante Konditionierungsprozesse</i>	8
1.2.2 Überprüfungen der FAM-Annahmen und weiterer Prognosefaktoren: Bisheriger Forschungsstand	9
1.3 Experimentelle Studien zu schmerzbezogener Furcht-konditionierung und Flucht-/Vermeidungsverhalten.....	11
2 Implikationen bisheriger Forschung und Ziel des Dissertationsprojektes	23
3 Studie 1: Pain-related classical and operant conditioning: Validation of a new experimental paradigm.....	27
3.1 Introduction.....	27
3.2 Methods.....	28
3.2.1 Participants.....	28
3.2.2 Experimental stimuli and apparatus	29
3.2.2.1 <i>Hard- and software</i>	29
3.2.2.2 <i>Unconditioned Stimuli (UCS): Painful electrical stimuli</i>	29
3.2.2.3 <i>Conditioned Stimuli (CS): Non-painful vibratory Stimuli</i>	30
3.2.3 Experimental Phases.....	31
3.2.3.1 <i>Classical Conditioning Phase</i>	31
3.2.3.2 <i>Operant Conditioning Phase and corresponding transfer phase.....</i>	32
3.2.4 Outcome measures.....	33
3.2.4.1 <i>Questionnaires.....</i>	33
3.2.4.2 <i>Ratings</i>	34

3.2.4.3	<i>Behavioral measures</i>	36
3.2.5	Procedure	36
3.2.6	Statistical analyses	37
3.3	Results	39
3.3.1	Classical conditioning phase	39
3.3.1.1	<i>Conditioned pain-related fear and perceived CS-UCS-contingency</i>	39
3.3.1.2	<i>Associations between CS ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and FAM-related variables</i>	41
3.3.2	Operant conditioning phase (second block) and corresponding transfer phase	45
3.3.2.1	<i>Flight/avoidance-contingency</i>	45
3.3.2.2	<i>Absolute frequency of low/high probable direction movements</i>	47
3.3.2.3	<i>RT</i>	52
3.3.2.4	<i>Avoidance behavior vs. flight behavior</i>	55
3.4	Discussion	55
3.4.1	Classical conditioning phase	56
3.4.1.1	<i>Pain-related fear and perceived CS-UCS-contingencies</i>	56
3.4.1.2	<i>FAM-related variables</i>	57
3.4.2	Operant conditioning and transfer phase	58
3.4.2.1	<i>Flight/avoidance contingency rating</i>	58
3.4.2.2	<i>Movement direction and reaction time</i>	59
3.4.2.3	<i>FAM-related variables</i>	59
3.4.2.4	<i>Flight and avoidance behavior</i>	59
3.4.3	Limitations	60
3.4.4	Conclusion and outlook	60
4	Studie 2: Pain-related conditioning in pain patients and healthy controls: An experimental study	62
4.1	Introduction	62

4.2	Methods	63
4.2.1	Participants	64
4.2.2	Experimental stimuli and apparatus	66
4.2.2.1	Hard- and software	66
4.2.2.2	Unconditioned Stimuli (UCS): Painful electrical stimuli	66
4.2.2.3	Conditioned Stimuli (CS): Non-painful vibratory Stimuli	67
4.2.3	Experimental Phases	68
4.2.3.1	Classical Conditioning Phase	68
4.2.3.2	Operant Conditioning Phase and corresponding transfer phase	69
4.2.4	Outcome measures	70
4.2.4.1	Questionnaires	70
4.2.4.2	Ratings	71
4.2.4.3	Behavioral measures	73
4.2.5	Procedure	73
4.2.6	Statistical analyses	74
4.3	Results	76
4.3.1	Classical conditioning phase	76
4.3.1.1	Conditioned pain-related fear and perceived CS-UCS-contingency	76
4.3.1.2	Associations between CS ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and FAM-related variables	78
4.3.2	Operant conditioning phase (second block) and transfer phase	87
4.3.2.1	Flight/avoidance-contingency	87
4.3.2.2	Absolute frequency of low/high probable direction movements	89
4.3.2.3	RT	95
4.3.2.4	Avoidance behavior vs. flight behavior in the transfer phase	99
4.4	Discussion	99
4.4.1	Classical conditioning phase	99

4.4.1.1	<i>Pain-related fear and perceived CS-UCS-contingencies</i>	99
4.4.1.2	FAM-related variables.....	100
4.4.2	Operant conditioning and transfer phase	101
4.4.2.1	<i>Flight/avoidance contingency rating</i>	101
4.4.2.2	<i>Movement direction and reaction time</i>	102
4.4.2.3	FAM-related variables.....	102
4.4.2.4	<i>Flight and avoidance behavior</i>	103
4.4.3	Limitations	103
4.4.4	Conclusion and outlook	103
5	Gesamtdiskussion	105
5.1	Zusammenfassung und Diskussion der Befunde	105
5.1.1	Klassische Konditionierungsprozesse	105
5.1.1.1	<i>Schmerzbezogene Furcht und wahrgenommene CS-UCS-Kontingenz</i>	105
5.1.1.2	<i>Zusammenhänge mit dem FAM</i>	107
5.1.2	Operante Konditionierungsprozesse	110
5.1.2.1	<i>Einschätzung der Flucht-/Vermeidungskontingenz</i>	111
5.1.2.2	<i>Wahl der Bewegungsrichtung und Reaktionszeiten</i>	112
5.1.2.3	<i>Zusammenhänge mit dem FAM</i>	114
5.1.2.4	<i>Flucht- im Vergleich zu Vermeidungsverhalten</i>	115
5.2	Limitationen und zukünftige Forschung	115
5.3	Implikationen für die Prävention und Therapie chronischer Schmerzen	117
5.4	Fazit und Ausblick	118
	Literaturverzeichnis	119
	Eigenständigkeitserklärung	130

Abbildungsverzeichnis

Theoretischer Hintergrund:

Abbildung 1	Das Furcht-Vermeidungs-Modell (engl. Fear-Avoidance Model; FAM; nach (Vlaeyen & Linton, 2000) zur Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer muskuloskeletaler Schmerzen	Seite 5
--------------------	--	----------------

Studie 1:

Figure 1	Different trial types	Seite 32
Figure 2	Overview: Experimental phases and ratings	Seite 35
Figure 3	Valence ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type	Seite 39
Figure 4	Perceived safety ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type	Seite 40
Figure 5	CS-UCS-contingency ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type	Seite 40
Figure 6	Flight/Avoidance-contingency ratings (M +/- SE) after the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H	Seite 46
Figure 7	Flight/Avoidance-contingency ratings (M +/- SE) after the transfer phase separately for CS+L/CS+H	Seite 47
Figure 8	Absolute frequency of low/high probable direction movements (M +/- SE) in the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H	Seite 48
Figure 9	Absolute frequency of low/high probable direction movements (M +/- SE) in the transfer phase separately for CS+L/CS+H	Seite 50
Figure 10	RT (M +/- SE; ms) in the second block of the operant conditioning phase and in the transfer phase separately for CS+L/CS+H	Seite 53

Studie 2:

Figure 1	Different trial types	Seite 69
Figure 2	Overview: Experimental phases and ratings	Seite 71
Figure 3	Valence ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group	Seite 77
Figure 4	Perceived safety ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group	Seite 77
Figure 5	CS-UCS-contingency ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group	Seite 78
Figure 6	Flight/Avoidance-contingency ratings (M +/- SE) after the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group	Seite 87
Figure 7	Flight/Avoidance-contingency ratings (M +/- SE) after the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group	Seite 89
Figure 8	Absolute frequency of low/high probable direction movements (M +/- SE) in the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group	Seite 90
Figure 9	Absolute frequency of low/high probable direction movements (M +/- SE) in the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group	Seite 91
Figure 10	RT (M +/- SE) in the second block of the operant conditioning phase and in the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patient group and the control group.	Seite 95

Tabellenverzeichnis

Studie 1:

Table 1	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing)	Seite 41
Table 2	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing)	Seite 42
Table 3	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing)	Seite 42
Table 4	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency)	Seite 43
Table 5	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency)	Seite 44
Table 6	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency)	Seite 44
Table 7	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the absolute frequency of high probable direction movements and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase	Seite 51

Table 8	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements separately for CS+L and CS+H	Seite 52
----------------	--	-----------------

Table 9	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the RT and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase	Seite 54
----------------	--	-----------------

Table 10	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the RT separately for CS+L and CS+H	Seite 55
-----------------	---	-----------------

Studie 2:

Table 1	Age, chosen pain intensity (mA), depressiveness, pain anxiety, dispositional and situational catastrophizing separately for the patient group and the control group	Seite 65
----------------	---	-----------------

Table 2	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the patient group	Seite 79
----------------	--	-----------------

Table 3	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the patient group	Seite 80
----------------	---	-----------------

Table 4	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the patient group	Seite 80
----------------	---	-----------------

Table 5	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the control group	Seite 81
----------------	--	-----------------

Table 6	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the control group	Seite 82
Table 7	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the control group	Seite 82
Table 8	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the patient group	Seite 83
Table 9	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the patient group	Seite 84
Table 10	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the patient group	Seite 84
Table 11	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS- ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the control group	Seite 85
Table 12	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+L ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the control group	Seite 86
Table 13	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the CS+H ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the control group	Seite 86
Table 14	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the absolute frequency of high probable direction movements and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the patient group	Seite 92

Table 15	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the absolute frequency of high probable direction movements and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the control group	Seite 93
Table 16	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements separately for CS+L and CS+H in the patient group	Seite 94
Table 17	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements separately for CS+L and CS+H in the control group	Seite 94
Table 18	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the RT and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the patient group	Seite 96
Table 19	Pearson product-moment correlation coefficients and Holm-Bonferroni corrected p -values for the relationships between the RT and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the control group	Seite 97
Table 20	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the RT separately for CS+L and CS+H in the patient group	Seite 98
Table 21	Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values for the prediction of the RT separately for CS+L and CS+H in the control group	Seite 98

Schmerzbezogenes Vermeidungslernen und Vermeidungsverhalten

Chronische Schmerzen, wie zum Beispiel Rückenschmerzen, können die Lebensqualität von Betroffenen stark einschränken (z. B. Vartiainen, Heiskanen, Sintonen, Roine, & Kalso, 2016) und verursachen enorme Kosten für das Gesundheitssystem (Robert Koch-Institut [RKI], 2015). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer gezielten wissenschaftlichen Ergründung zugrunde liegender Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen. Dies ist die Grundvoraussetzung, um im zweiten Schritt geeignete präventive und therapeutische Maßnahmen ableiten zu können.

Aus dieser Notwendigkeit heraus wurden in den vergangenen Jahrzehnten bereits verschiedene theoretische Modelle entwickelt. Das *Furcht-Vermeidungs-Modell* (engl. *Fear-Avoidance Model*; FAM; Lethem, Slade, Troup, & Bentley, 1983; Vlaeyen & Linton, 2000) ist dabei das führende Paradigma für das Verständnis von Beeinträchtigung bei muskuloskeletalen Schmerzen (Wideman et al., 2013). Es soll helfen die Frage zu klären, weshalb manche Menschen chronische Schmerzen entwickeln und andere nicht (Vlaeyen & Linton, 2000).

Bisherige Studien, die die im Rahmen des FAM postulierten Pfade prüfen und damit verbunden die Rolle von schmerzbezogenem Flucht-/Vermeidungsverhalten genauer evaluieren wollten, lieferten zwar erste Erkenntnisse hinsichtlich potentieller ätiologischer Verläufe bei chronischen Schmerzen, zeigten jedoch auch Verbesserungsmöglichkeiten im Hinblick auf das Studiendesign für erforderliche weitere Studien auf (siehe Abschnitt 1.2.2).

Im Rahmen des Dissertationsprojektes wurde daher die Entwicklung eines neuen experimentellen Konditionierungsparadigmas angestrebt, welches Implikationen bisheriger Forschung berücksichtigt und mit dessen Hilfe sich sowohl klassische als auch operante Konditionierungsprozesse sowie Flucht- und Vermeidungsverhalten untersuchen lassen. Das neu entwickelte Paradigma sollte zunächst an einer studentischen Stichprobe validiert (Studie 1) und anschließend in der Untersuchung von Patienten¹ mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und einer gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) zum Einsatz kommen.

¹ Aufgrund vereinfachter Lesbarkeit werden Personengruppen in der männlichen Form angegeben, obgleich mit dieser Angabe stets beide Geschlechter gemeint sind.

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Chronische muskuloskeletale (Rücken-)Schmerzen

Schmerz wird von der *International Association for the Study of Pain* (IASP) als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis beschrieben, welches mit einem tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschaden verbunden ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (IASP Task Force on Taxonomy, 1994). Zunächst einmal handelt es sich bei der Wahrnehmung von Schmerz um einen adaptiven Vorgang, da dieser dem Körper Gefahr signalisiert, sodass eine Reaktion mit entsprechenden protektiven Maßnahmen möglich wird (Flor, 2016). Wird der Schmerz hingegen chronisch, so kann er als eigenständiges Erkrankungsbild angesehen werden und verliert seine positiven Eigenschaften (Flor, 2016).

Die Kriterien für die Klassifikation von chronischen Schmerzen sind in der Literatur nicht einheitlich. Rückenschmerz, der weniger als 6 Wochen besteht, kann beispielsweise als akut bezeichnet werden, ab 6 Wochen lässt sich von subakutem Schmerz und ab 12 Wochen, also 3 Monaten, von einem chronischen Schmerz sprechen (Bundesärztekammer [BÄK], Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV], & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF], 2016). Eine alternative Klassifikation sieht die Definition des chronischen Schmerzes erst ab 3 – 6 Monaten vor bzw. dann, wenn der Schmerzen über die erwartete Heilungsdauer hinaus besteht (Flor, 2016). Ganz generell sei jedoch angemerkt, dass eine Definition des Schmerzes als „chronisch“ nur anhand der Dauer der multidimensionalen Auffassung von Schmerz nicht gerecht wird, sodass einige Verfahren (z. B. der *Graded Chronic Pain Status*; Von Korff, Ormel, Keefe, & Dworkin, 1992) zur Feststellung der Chronizität noch weitere Kriterien heran ziehen (Kappesser & Hermann, 2013). Zusammenfassend lässt sich Schmerzchronifizierung jedoch als die Zunahme von Schmerzintensität und Auftretenshäufigkeit über die Zeit definieren (Kappesser & Hermann, 2013).

In Deutschland liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen insgesamt bei etwa 17% (Häuser, Neugebauer, & Petzke, 2015). Europaweit leidet etwa 19% der erwachsenen Bevölkerung an chronischen (hier: > 6 Monate) mittleren bis starken Schmerzen (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006). Am häufigsten (in 24% der Fälle) ist dabei der Rücken betroffen (Breivik et al., 2006). In Deutschland kann die 12-Monats-Prävalenz chronischer Rückenschmerzen (hier: > 3 Monate) bei Frauen auf 25% und bei Männern auf knapp 17% geschätzt werden, was enorme direkte und indirekte Kosten verursacht (RKI, 2015).

Bei Rückenschmerzen handelt es sich um Schmerzen im Bewegungssystem, sodass diese den sogenannten muskuloskeletalen Schmerzen zugeordnet werden können (Casser & Schaible, 2015). Dabei zählen Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland, die mit chronischen Schmerzen assoziiert sein können (RKI, 2015). Die oben genannte Schmerzdefinition der IASP (IASP Task Force on Taxonomy, 1994) impliziert hierbei unmittelbar, dass Schmerz auch ohne Gewebeschaden auftreten kann und somit kein somatisches Korrelat – im Sinne einer körperlichen Ursache – vorliegen muss. So beschreibt das Krankheitsbild der nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen anhaltende Rückenschmerzen, die sich auf keine spezifische Ursache zurückführen lassen (BÄK et al., 2016). Hierbei erfolgt der Nachweis der Erkrankung also über den klinischen Befund und beispielsweise nicht über bildgebende Verfahren (Casser & Schaible, 2015). Ganz generell sollte bei der Erfassung von Schmerz – unabhängig davon, ob ein nachweisbarer Gewebeschaden vorliegt oder nicht – das Verhalten der betroffenen Person beachtet werden, um auch die Annahme zu entkräften, dass psychologische Probleme nur dann auftreten würden, wenn nachweislich kein Gewebeschaden zu finden ist (Williams & Craig, 2016).

Obgleich sich bestimmte soziodemographische Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen, wie z. B. höheres Alter und weibliches Geschlecht, identifizieren ließen (Van Hecke, Torrance, & Smith, 2013), so reichte dies jedoch nicht aus, um zu erklären, weshalb sich bei manchen Menschen aus akuten Schmerzen chronische Schmerzen entwickeln und bei anderen wiederum

nicht. Um diese Frage zu klären, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Modelle entwickelt.

Die meisten Modelle, wie zum Beispiel das *Diathese-Stress-Modell chronischer Schmerzen* von Turk (2002) und das *Vermeidungs-Durchhalte-Modell* von Hasenbring und Verbunt (2010) stellen Weiterentwicklungen des FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000) dar (Asmundson, Parkerson, Petter, & Noel, 2012). Es handelt sich bei dem FAM um das führende Paradigma für das Verständnis von Beeinträchtigung bei muskuloskeletalen Schmerzen (Wideman et al., 2013), das im Hinblick auf die Wichtigkeit für das vorliegende Dissertationsprojekt im Folgenden genauer beschrieben wird.

1.2 Das FAM chronischer muskuloskeletaler Schmerzen

Das FAM wurde erstmals von Lethem und Kollegen (1983) vorgestellt und soll eine Erklärung darüber liefern, wie es bei manchen Personen zur Entwicklung von chronischen Schmerzen kommt und bei anderen nicht (Vlaeyen & Linton, 2000). Das Furcht-Vermeidungs-Verhalten entspricht dabei dem furchtbedingten Vermeiden von Bewegungen oder Aktivitäten, was sich beispielsweise bei langanhaltenden Rückenschmerzen als zentraler Mechanismus für die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser gezeigt hat (Vlaeyen & Linton, 2000).

Abbildung 1 zeigt das FAM, dass von Vlaeyen und Linton (2000) wie folgt beschrieben wird: Eine potentielle Verletzung kann zu einer Schmerzempfindung führen. Nimmt eine Person diese Empfindung als sehr bedrohlich, also in katastrophisierender Weise, wahr, so entsteht schmerzbezogene Furcht. Dabei können negative Affektivität und bedrohliche Krankheitsinformationen die Neigung zum Katastrophisieren verstärken. Die entstandene schmerzbezogene Furcht kann wiederum zu Vermeidungsverhalten und zu einer Hypervigilanz gegenüber körperlichen Empfindungen führen. Vermeidung und Hypervigilanz sind dann mögliche Vorläufer von Depressivität, Beeinträchtigung und einem sogenannten „Disuse“, also körperlicher Inaktivität. Dies sorgt letztlich für eine Aufrechterhaltung der Schmerzproblematik, wodurch

sich der im Modell dargestellte Teufelskreis ergibt. Das Modell beschreibt jedoch auch den Weg der Genesung. Hierbei führt die Schmerzempfindung nicht zu katastrophisierenden Gedanken, sodass die betreffende Person keine Furcht empfindet und sich mit den täglichen Aktivitäten konfrontiert.

Ein besonderer Vorteil des FAM liegt darin, dass es in der multidisziplinären Praxis Anwendung finden kann, da es sowohl psychologische als auch physiologische Prozesse berücksichtigt (Crombez, Eccleston, Van Damme, Vlaeyen, & Karoly, 2012). Zudem liefern die postulierten Beziehungen der Modellkomponenten empirisch überprüfbare Hypothesen (Vlaeyen, Crombez, & Linton, 2009).

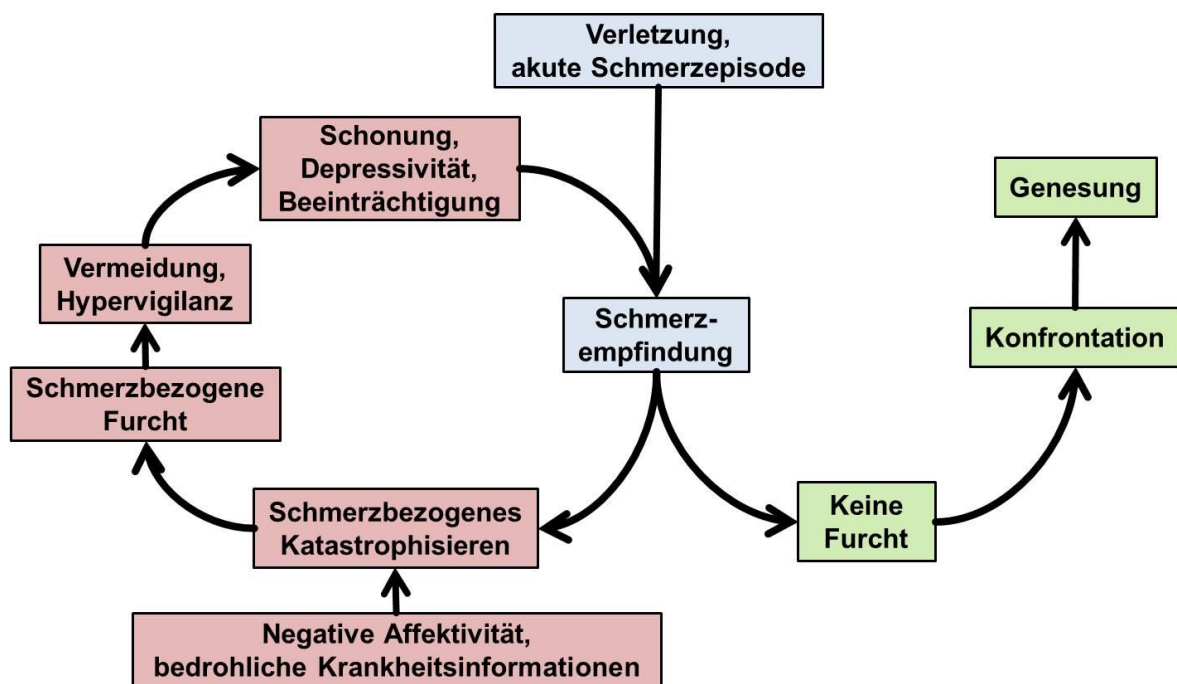


Abbildung 1. Das Furcht-Vermeidungs-Modell (engl. Fear-Avoidance Model; FAM; nach Vlaeyen & Linton, 2000; leicht modifiziert) zur Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer muskuloskeletaler Schmerzen. Der grüne Pfad beschreibt den Prozess der Genesung, während der rote Pfad den Prozess der Schmerzchronifizierung beschreibt.

1.2.1 Lernmechanismen in der Entstehung chronischer Schmerzen

Der im Rahmen des FAM postulierte Erwerb schmerzbezogener Furcht kann über drei verschiedene Mechanismen erfolgen: Direkte Erfahrung der Person selbst (= Konditionierung), Beobachtungslernen und verbale Instruktion (Vlaeyen & Linton, 2012). Bei klassischer und operanter Konditionierung handelt es sich um Mechanismen des assoziativen Lernens, wohingegen schmerzbezogene Habituation und Sensitivierung den nicht-assoziativen Prozessen zuzuordnen sind (Vlaeyen, 2015). Im Hinblick auf die durchgeführten Studien im Rahmen des Dissertationsprojektes werden potentielle assoziative Lernmechanismen (klassische und operante Konditionierung) in der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer muskuloskeletaler Schmerzen nachfolgend näher erläutert. Über diese lässt sich sowohl der Erwerb der schmerzbezogenen Furcht als auch Vermeidungslernen und die Aufrechterhaltung von Vermeidungsverhalten erklären.

1.2.1.1 *Klassische Konditionierungsprozesse*

Um eine Vorhersage von Schmerz zu ermöglichen und so eine (vermeintlich) protektive Handlung zum Schutz des Körpers, wie zum Beispiel Vermeidungsverhalten, ergreifen zu können, muss zunächst gelernt werden, welche Hinweisreize Schmerzen vorausgehen (Vlaeyen, 2015). Die Möglichkeit für diesen assoziativen Lernprozess (Harvie et al., 2016) besteht, da Nozizeption im klinischen Kontext niemals isoliert entsteht, sondern stets gepaart mit nicht-nozizeptiven Input, wie zum Beispiel visuelle Informationen beim Nachvornebeugen im Falle von Rückenschmerzen, auftritt (Madden et al., 2015). Unter Nozizeption versteht man die Weiterleitung noxischer Reizes vom Entstehungsort zum Gehirn, der Schmerz wird hingegen multidimensional klassifiziert und beinhaltet sensorische und emotionale Komponenten (Flor, 2016).

Bei der klassischen Konditionierung wurde der Schmerzhinweisreiz in der Literatur in der Regel als ursprünglich neutraler und nach Konditionierung als konditionierter Stimulus (CS) bezeichnet, der Schmerz und die mentale

Präsentation dessen als unkonditionierter Stimulus (UCS) und Furcht als die unkonditionierte Reaktion (UCR) (Madden et al., 2015). Nach erfolgreicher Konditionierung kann demnach also allein der CS (Schmerzhinweisreiz) zur Auslösung von Furcht, also der dann konditionierten Reaktion (CR), führen (Madden et al., 2015). An dieser Klassifikation wurde mittlerweile Kritik geübt und argumentiert, dass sich der UCS auch als nozizeptiver Reiz und die UCR/CR als Schmerz definieren ließe, sodass es nach erfolgreicher Konditionierung also allein durch den Hinweisreiz (CS) zur Auslösung von Schmerz (CR) kommt (Madden et al., 2015; Moseley & Vlaeyen, 2015). Dabei stellt der Schmerz selbst also die Reaktion und nicht allein den Reiz dar (Moseley & Vlaeyen, 2015).

Unabhängig von der Definition von UCS und UCR/CR ist die Bedeutsamkeit der Hinweisreize (CS) in der Entwicklung von Vermeidungsverhalten hervorzuheben, da diese, wie bereits eingangs erwähnt, eine Voraussetzung für die Vorhersagbarkeit von Schmerzen darstellen (Vlaeyen, 2015). Dabei lassen sich verschiedene Arten des nicht-nozizeptiven Inputs als CS unterscheiden: exterozeptiv (z. B. eine bestimmte Situation wie ein Konflikt), propriozeptiv (z. B. eine Bewegung wie das Beugen) und interozeptiv (z. B. beschleunigter Herzschlag) (Kappesser & Hermann, 2013).

Moseley und Vlaeyen (2015) gehen davon aus, dass die Genauigkeit mit der die multisensorischen Informationen (z. B. zeitlich und räumlich) in Bezug auf das schmerzvolle Ereignisses enkodiert und im Gehirn repräsentiert werden das Ausmaß bestimmt, in dem die Schmerzreaktion im Folgenden auf andere vergleichbare Ereignisse generalisiert wird. Bei einer präzisen Enkodierung schützt sich der Organismus lediglich bei genau dem multisensorischen Ereignis, welches mit dem nozizeptiven Stimulus assoziiert wurde (Moseley & Vlaeyen, 2015). Bei unpräziser Enkodierung kommt es hingegen zu einer Generalisierung, sodass Schmerz (CR) auch durch lediglich überlappende Anteile des multisensorischen Ereignisses ausgelöst wird (Moseley & Vlaeyen, 2015). Hat ein Mensch also Defizite im Kontingenzlernen und ist damit nicht in der Lage Sicherheitshinweisreize in der Umgebung zuverlässig zu identifizieren, befindet sich dieser in einem Zustand chronischer Angst (Jenewein et al., 2013). Obgleich eine Generalisierung zunächst biologisch vorteilhaft erscheint, so führt eine

Übergeneralisierung jedoch zu Allodynie und Hyperalgesie, wie sie sich auch bei chronischen Schmerzen beobachten lassen (Moseley & Vlaeyen, 2015).

Es ist erwähnenswert, dass für die genannten Konditionierungsprozesse keine bewusste Wahrnehmung der Hinweisreize erforderlich zu sein scheint. Im Rahmen einer Studie mit Bildern von Gesichtern als CS und schmerzhaften Hitzereizen als UCS war sowohl für die Akquisition als auch für die Extinktion von schmerzreduzierenden (analgetischen) und schmerzverstärkenden (hyperalgetischen) Prozessen keine bewusste Wahrnehmung der CS erforderlich (Jensen, Kirsch, Odum, Kaptchuk, & Ingvar, 2015). Dies sollte im Hinblick auf die Planung experimenteller Studien bedacht werden, um zum Beispiel geeignete Maße zur Erfassung des Konditionierungserfolges zu bestimmen.

1.2.1.2 *Operante Konditionierungsprozesse*

Das operante Lernmodell von Fordyce (1976) passte die operante Lerntheorie auf chronischen Schmerz an (z. B. Flor, 2016; Gatzounis, Schrooten, Crombez, & Vlaeyen, 2012) und geht davon aus, dass die Auftretenshäufigkeit von Schmerzverhaltensweisen – wie z. B. Schonhaltung – durch positive (z. B. Aufmerksamkeitszuwendung) und negative (z. B. Schmerzreduktion) Verstärkungsmechanismen zunehmen (Kappesser & Hermann, 2013). Entwickelt sich so ein schmerzbezogenes Vermeidungsverhalten und eine Person konfrontiert sich demzufolge nicht mehr mit bestimmten Aktivitäten, besteht ein besonderes Problem darin, dass sich keinerlei Gelegenheit ergibt die maladaptiven Annahmen hinsichtlich des Schmerzes zu korrigieren, was wiederum zur Aufrechterhaltung der Beeinträchtigung beiträgt und die Vermeidungstendenz verstärkt (Turk & Wilson, 2010; Volders, Boddez, De Peuter, Meulders, & Vlaeyen, 2015).

1.2.2 Überprüfungen der FAM-Annahmen und weiterer Prognosefaktoren: Bisheriger Forschungsstand

Für die Validität des FAM liegt umfangreiche Evidenz vor und die Ergebnisse wurden in verschiedenen Reviews bereits zusammengefasst (Crombez et al., 2012). Im Folgenden sollen beispielhaft die Ergebnisse einiger Reviews überblicksartig beschrieben werden. Die für die vorliegende Dissertation relevanten experimentellen Untersuchungen zu Flucht- und Vermeidungslernen werden in Abschnitt 1.3 gesondert näher erläutert.

In einem im Jahr 2010 erschienen systematischen Review von Chou und Shekelle, in den 20 Studien mit insgesamt 10842 Patienten mit akuten/subakuten Kreuzschmerzen einbezogen wurden, zeigte sich beispielsweise, dass die Genesung nach einem Jahr am besten durch ein geringes Ausmaß an Furcht-Vermeidungs-Tendenzen und eine geringe funktionale Beeinträchtigung zum Baselinezeitpunkt vorhergesagt werden konnten. Prognostisch ungünstig für den Zustand ein Jahr später waren hingegen das Ausmaß nicht-organischer Symptome, maladaptives schmerzbezogenes Copingverhalten, hohe funktionale Beeinträchtigung zum Baselinezeitpunkt, psychiatrische Komorbiditäten sowie ein niedriger allgemeiner Gesundheitsstatus. Faktoren wie die arbeitsbezogene Umwelt, Schmerz zum Baselinezeitpunkt und das Vorliegen einer Radikulopathie waren weniger aussagekräftig und das Vorliegen vergangener Rückenschmerzepisoden und demographische Variablen konnten nicht zur Vorhersage beitragen.

Ein Review betrachtete Studien, welche Erwachsene mit verschiedenen akuten und chronischen Schmerzen sowie Kinder mit und ohne chronische Schmerzen einbezogen hatten (Asmundson et al., 2012). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die im Rahmen des FAM und den dazugehörigen überarbeiteten Modellen postulierten kausalen Pfade insgesamt bestätigt werden können: Von insgesamt 13 betrachteten Studien fanden acht Studien Ergebnisse, die im Einklang mit den postulierten Pfaden standen, zwei Studien fanden gemischte Ergebnisse und drei Studien konnten die im Modell postulierten Pfade nicht bestätigen. Bislang testeten allerdings nur wenige Studien die Korrektheit der im FAM postulierten Richtungen der Pfade (Asmundson et al., 2012): In drei Studien konnte gezeigt werden, dass die Schmerzstärke nicht ausschließlich als

Folge zu betrachten ist, sondern sich umgekehrt auf das Ausmaß schmerzbezogener Furcht (Gheldof et al., 2010) und funktioneller Beeinträchtigung (Gheldof et al., 2010; Kamper et al., 2012; Martin, Halket, Asmundson, Flora, & Katz, 2010) auswirken kann (Asmundson et al., 2012). Asmundson und Kollegen (2012) fordern daher weitere Forschung, um zu klären, inwieweit es sich bei dem Zusammenhang zwischen funktioneller Beeinträchtigung und Schmerzstärke nicht tatsächlich um einen bidirektionalen Pfad handelt.

Wertli, Rasmussen-Barr, Weiser, Bachmann und Brunner (2014) bezogen in ihren systematischen Review 21 Studien ein, um die prognostische Rolle von Furcht-Vermeidungs-Annahmen bei akuten, subakuten und chronischen Kreuzschmerzen zu klären. Abhängige Variablen waren sowohl arbeitsbezogene (z. B. Krankheitstage) als auch nicht-arbeitsbezogene Maße (Schmerz und Beeinträchtigung) und es zeigte sich, dass Furcht-Vermeidungs-Annahmen insgesamt einen ungünstigen prognostischen Faktor bei Menschen mit subakuten nicht-spezifischen Kreuzschmerzen darstellen (Wertli, Rasmussen-Barr, Weiser et al., 2014). Mittels eines Reviews konnte zudem auch gezeigt werden, dass sich solche Furcht-Vermeidungs-Annahmen negativ auf den Therapieerfolg bei Patienten mit Kreuzschmerzen auswirken (Wertli, Rasmussen-Barr, Held et al., 2014). Die Ergebnisse dieser Reviews sprechen also insgesamt dafür, dass bereits früh in der Therapie Maßnahmen ergriffen werden sollten, um Furcht-Vermeidungs-Annahmen zu reduzieren und damit einer potentiellen Chronifizierung oder verzögerten Genesung entgegen zu wirken (Wertli, Rasmussen-Barr, Held et al., 2014; Wertli, Rasmussen-Barr, Weiser et al., 2014).

Im Rahmen eines systematischen Reviews mit 16 einbezogenen Studien sollte die Rolle des Katastrophisierens als potentieller prognostischer Faktor im Hinblick auf arbeitsbezogene (z. B. Erwerbstätigkeit) und nicht-arbeitsbezogene Maße (Schmerz und Beeinträchtigung) bei Kreuzschmerzen untersucht werden (Wertli, Eugster et al., 2014). Die Befunde waren zum Teil widersprüchlich: Die meisten Studien, die Maße des Selbstberichts nutzten, konnten jedoch Zusammenhänge zwischen Katastrophisieren und Schmerz sowie Schmerzbeeinträchtigung bei Patienten mit akuten, subakuten und chronischen Kreuzschmerzen zeigen (Wertli, Eugster et al., 2014). Die Autoren fordern

diesbezüglich weitere Forschung, da der Einfluss des Katastrophisierens bei Kreuzschmerz-Patienten noch nicht final geklärt scheint.

Ein Review, der sich mit den Prädiktoren persistierender Schmerzen (hier: > 3 Monate nach dem Eingriff) nach totaler Kniearthroplastik beschäftigte und 32 Studien mit insgesamt 29993 Patienten einbezog, zeigte, dass das präoperative Schmerzniveau am häufigsten als signifikanter Prädiktor gefunden wurde und sich die höchsten Effektstärken für weitere schmerzhafte Körperregionen, Katastrophisieren und Depressivität zeigten (Lewis, Rice, McNair, & Kluger, 2015).

Es existieren mittlerweile auch Studien, die darauf hinweisen, dass sich die Annahmen des FAM nicht nur auf muskuloskeletale Schmerzen, sondern auch auf andere Schmerzformen übertragen lassen (siehe auch Asmundson et al., 2012). In einer Studie mit Menschen mit Verbrennungen wurden beispielsweise Zusammenhänge zwischen Furcht-Vermeidungs-Annahmen und Schmerzsensitivität, arbeitsbezogenen Problemen sowie Arousal identifiziert (Sgroi, Willebrand, Ekselius, Gerdin, & Andersson, 2005).

Glombiewski und Kollegen (2015) zeigten bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen zudem, dass eine erhöhte Muskelanspannung im unteren Rücken, eine erhöhte Herzrate und ein stark ausgeprägter Anstieg der Hautleitfähigkeit während eines idiosynkratischen Furcht-Induktions-Paradigmas beispielsweise mit höheren Depressivitätswerten und stärkerer Neigung zu Magnifikation (als eine Komponente des Katastrophisierens) assoziiert war. Diese Studie lieferte damit als erstes auch psychophysiologische Hinweise auf die Validität des FAM (Glombiewski et al., 2015).

1.3 Experimentelle Studien zu schmerzbezogener Furchtkonditionierung und Flucht-/Vermeidungsverhalten

In diesem Abschnitt sollen exemplarisch einzelne Studien beschrieben werden, um zu verdeutlichen wie Flucht- bzw. Vermeidungsverhalten bislang experimentell operationalisiert wurde. Zudem werden Ergebnisse dieser Studien im Hinblick auf die Validierung des FAM beispielhaft aufgeführt.

In einer Studie von Dannecker und George (2009) wurde bei gesunden Probanden ischämischer Schmerz erzeugt und jeweils eine von zwei Stoppregeln vorgegeben: (1) Möglichkeit jederzeit „stopp“ zu sagen; (2) Bitte, den Schmerz so lang wie möglich zu tolerieren und erst „stopp“ zu sagen, wenn dieser nicht mehr aushaltbar ist. Die Probanden wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Für die erste Schmerzinduktion erhielten die beiden Gruppen jeweils die Instruktion zu einer der beiden Stoppregeln. Dann wurde eine zweite Schmerzinduktion angekündigt (welche jedoch nicht durchgeführt wurde) und beide Gruppen erhielten die Instruktion zu Stoppregel (2). Als Maß für Flucht-/Vermeidungsverhalten wurde zum einen die Durchführungsdauer der ersten Schmerzinduktion herangezogen: In Abhängigkeit von der Stoppregel sollte damit Flucht- und Vermeidungsverhalten in Bezug auf Schmerzbeginn und Schmerzverstärkung gemessen werden. Zum anderen wurde die Latenz bis zur Ausführung der zweiten angekündigten ischämischen Schmerzinduktion sowie der selbstberichtete Wille diese auszuführen als Maß für Vermeidungsverhalten in Bezug auf den Schmerzbeginn herangezogen. Als Ergebnis zeigte sich unter anderem, dass mittels Fragebögen erfasstes Flucht-/Vermeidungsverhalten, schmerzbezogene Furcht, Angst und Katastrophisieren nicht mit der Latenz oder dem selbstberichteten Willen in Bezug auf die zweite angekündigte Schmerzinduktion assoziiert war. Die Dauer der Ausführung der ersten ischämischen Schmerzinduktion in der Gruppe mit Stoppregel 2 (Bitte, den Schmerz so lang wie möglich zu tolerieren) – im Gegensatz zur Gruppe mit Stoppregel 1 (Möglichkeit jederzeit „stopp“ zu sagen) – war jedoch mit der im Fragebogen erfassten Neigung zu Flucht-/vermeidungsverhalten assoziiert und konnte das Ausmaß des Katastrophisierens vorhersagen.

Eine andere Möglichkeit zur Operationalisierung von Vermeidungsverhalten zeigt eine Studie von Van Damme, Van Ryckeghem, Wyffels, Van Hulle und Crombez (2012). In dieser erhielten gesunde Probanden die Aufgabe jeweils eine von zwei Zahlen oder einen von zwei Buchstaben, welche auf einem Bildschirm erschienen, durch Drücken der entsprechenden Ziffern- oder Buchstabentaste zu identifizieren. Die Personen wurden instruiert, dass eine der beiden Aufgaben in der Hälfte der Durchgänge immer von einem

schmerzhaften elektrischen Reiz gefolgt wird. Die jeweils andere Aufgabe (also Buchstabe oder Ziffer) wurde niemals von einem schmerzhaften Reiz gefolgt. Vermeidungsverhalten wurde hier über die Anzahl nicht ausgeführter Schmerzdurchgänge erfasst, da die Versuchspersonen die Information erhielten, dass sie den Schmerzreiz meiden können, indem sie die entsprechenden Durchgänge auslassen. Die Probanden wurden zudem einer von zwei Gruppen zugeordnet: (1) Experimentalgruppe mit konkurrierendem, finanziellem Ziel; (2) Kontrollgruppe. Die Ergebnisse zeigten, dass die Entstehung von schmerzbezogenem Vermeidungsverhalten vom motivationalen Kontext abhängig ist, da die Anzahl nicht ausgeführter Schmerzdurchgänge in der Experimentalgruppe signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe. Zudem war das Vermeidungsverhalten über beide Gruppen hinweg mit mehr Furcht vor dem Schmerzreiz, jedoch nicht mit verstärktem Katastrophisieren, verbunden. Auch hierbei zeigte sich eine Abhängigkeit vom experimentellen Kontext: In der Kontrollgruppe waren Furcht und Vermeidungsverhalten signifikant stärker assoziiert als in der Experimentalgruppe.

In einer Studie von Karsdorp, Geenen, Kroese und Vlaeyen (2016) wurde ein schmerzhafter Finger-Druck-Test mit einem Spiel kombiniert, bei dem Marsianer erschossen werden sollten. Es sollte geprüft werden, ob Durchführungs-Intentionen während einer solchen schmerzhaften Aufgabe zur Reduktion von Flucht-Vermeidungs-Verhalten führen. Dieses wurde hier als Dauer der Aufgabenausführung operationalisiert. Gesunde Probanden erhielten eine von drei Instruktionen: (1) *Reine Durchführungs-Intentionen Instruktion*: Es sollen so viele Marsianer wie möglich erschossen werden; (2) *Nicht-schmerzbezogene Durchführungs-Intentionen Instruktion*: Wenn die Marsianer auf dem Bildschirm erscheinen soll das Ziel verfolgt und so viele wie möglich erschossen werden; (3) *Schmerzbezogene Durchführungs-Intentionen Instruktion*: Wenn man Schmerz empfindet soll das Ziel verfolgt und so viele Marsianer wie möglich erschossen werden. Es zeigte sich, dass Durchführungs-Intentionen mit und ohne Bezug zu Schmerz Flucht-Vermeidungs-Verhalten bei Gesunden reduzieren können. In der Bedingung mit der schmerzbezogenen Instruktion

wurde die Aufgabe am längsten ausgeführt, das Flucht-Vermeidungs-Verhalten war hier demnach am geringsten ausgeprägt.

Meulders, Vansteenwegen und Vlaeyen stellten 2011 ein Furcht-Konditionierungsparadigma mit schmerzhaften elektrokutanen Reizen als UCS und Joystick-Bewegungen als CS vor und testeten zunächst gesunde Probanden. Die Schmerzelektrode wurde am Handgelenk der dominanten Hand angebracht, mit welcher auch der Joystick gesteuert wurde. In jedem Experimentalblock sollten mit dem Joystick jeweils vier Bewegungen in die eine Richtung (z. B. nach rechts) und vier in die entgegengesetzte Richtung (z. B. nach links) absolviert werden, wobei die Reihenfolge der Bewegungen nicht festgelegt war. Eine Bewegung sollte immer dann so schnell und so genau wie möglich ausgeführt werden, sobald ein Fixationskreuz auf dem Bildschirm erschien. Im Rahmen eines Innersubjekt-Designs durchliefen alle Probanden dabei eine vorhersagbare und eine nicht-vorhersagbare Bedingung: In der vorhersagbaren Bedingung wurde eine Bewegung (CS+) stets von einem UCS gefolgt und die andere entgegengesetzte Bewegung (CS-) wurde niemals von einem UCS gefolgt; In der nicht-vorhersagbaren Bedingung war die UCS-Darbietung nicht an die Bewegungen (CS) gekoppelt, sondern erfolgte (in der Hälfte der Durchgänge) im Inter-Trial-Intervall (ITI). Über die jeweilige Kontingenz wurden die Teilnehmer nicht informiert. Betrachtet wurden das Ausmaß des Schreckreflexes (Startle Amplitude als Maß für schmerzbezogene Furcht), die Antwortlatenz (Zeit von der Präsentation des Fixationskreuzes bis zum Verlassen der Startposition), die Antwortdauer (Zeit vom Verlassen der Startposition bis zum endgültigen Erreichen der Zielposition) und verschiedene subjektive Ratings. Es zeigte sich, dass der Schreckreflex in der unvorhersehbaren Bedingung stärker ausgeprägt war als in der vorhersehbaren Bedingung. Innerhalb der vorhersagbaren Bedingung war der Schreckreflex während des CS+ zudem stärker ausgeprägt als während des CS- (diesen Unterschied gab es in der nicht-vorhersagbaren Bedingung nicht). Der Schreckreflex während dem ITI war hingegen in der nicht-vorhersehbaren Bedingung stärker als in der vorhersehbaren Bedingung. In der vorhersagbaren Bedingung waren die Antwortlatenzen bei CS+ Bewegung länger als bei der CS- Bewegung (diesen Unterschied gab es in der nicht-

vorhersagbaren Bedingung nicht). Die verlängerten Antwortlatenzen im Falle des CS+, also der Bewegung, auf die ein schmerzhafter Reiz folgte, zeigt laut den Autoren eine Art Widerwillen diese Bewegung zu initiieren und soll daher als eine Form von Vermeidung interpretiert werden. Es zeigte sich zudem, dass die Antwortdauer unabhängig vom Stimulus-Typ in der nicht-vorhersagbaren Bedingung länger war als in der vorhersagbaren Bedingung. Im Sinne eines Manipulationschecks, zeigten die Ratings, dass die UCS-Erwartung in der vorhersagbaren Bedingung bei den CS+ Bewegungen höher war als bei den CS- Bewegungen, die Erwartungen für beide (nicht verstärkten) CS Bewegungen in der nicht-vorhersehbaren Bedingung jedoch waren gleich. Zudem war die CS+ Bewegung in der vorhersagbaren Bedingung mit negativerer Valenz assoziiert als die CS- Bewegung, was in der nicht-vorhersehbaren Bedingung nicht der Fall war. Es zeigte sich auch, dass das Ausmaß der Furcht vor bewegungsassoziiertem Schmerz und bewegungsassoziiierter Unangenehmheit in der vorhersagbaren Bedingung bei CS+ Bewegungen höher war als bei CS- Bewegungen (diesen Unterschied gab es in der nicht-vorhersagbaren Bedingung nicht). Bei dieser Studie handelt es sich um die erste, die den Erwerb bewegungsassoziiierter Furcht vor Schmerz mittels eines assoziativen Lernparadigmas zeigen konnte (Meulders et al., 2011).

Es wurden zahlreiche Folgestudien (z. B. Meulders, Meulders, & Vlaeyen, 2014; Meulders, Vandebroek, Vervliet, & Vlaeyen, 2013; Meulders, Vansteenwegen, & Vlaeyen, 2012; Meulders & Vlaeyen, 2012; Meulders & Vlaeyen, 2013; Volders, Meulders, De Peuter, Vervliet, & Vlaeyen, 2012) mit dem eben beschriebenen Paradigma und gesunden Probanden durchgeführt: In einer konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Furcht vor bewegungsassoziiertem Schmerz (induziert durch die vorhersagbare Bedingung) mit einer geringeren selbstberichteten Schmerzintensität einherging, wohingegen schmerzbezogene Angst (induziert durch die nicht-vorhersagbare Bedingung) mit einer höheren selbstberichteten Schmerzintensität verbunden war (Meulders et al., 2012). In einer weiteren Studie wurde eine Extinktionsphase eingebaut, in welcher es einer Gruppe möglich war einen Sicherheitsknopf zu betätigen (Sicherheitsgruppe), um den schmerzhaften elektrischen Reiz zu vermeiden und

einer anderen Gruppe (Kontrollgruppe) nicht (Volders et al., 2012). In der darauffolgenden Testphase funktionierte dieser Knopf jedoch bei der Sicherheitsgruppe nicht länger und es zeigte sich, dass sich dadurch bei dieser Gruppe erneut schmerzbezogene Furcht entwickelte, wohingegen dies bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war (Volders et al., 2012). In einer Folgestudie konnte mittels einer Erweiterung des Paradigmas zudem gezeigt werden, dass auch eine Generalisierung der schmerzbezogenen Furcht (hier: Ausmaß des Starle-Reflexes) auf verwandte Joystickbewegungen erfolgen kann (Meulders et al., 2013). Darüber hinaus konnte geringe dispositionelle positive Affektivität oder hohe dispositionelle Ängstlichkeit mit einer geringeren Fähigkeit zur Furchtinhibition gegenüber dem CS- während einer Extinktionsphase in Zusammenhang gebracht werden (Meulders, Meulders et al., 2014).

Von besonderer Relevanz für das vorliegende Dissertationsprojekt ist eine dieser Folgestudien, in der Frauen mit Fibromyalgie und eine gesunde weibliche Vergleichsstichprobe untersucht wurden (Meulders, Jans, & Vlaeyen, 2015). Neben der bereits oben beschriebenen Akquisitionsphase gab es noch eine Transfer- und eine Generalisierungsphase. In der Transferphase wurde den Probanden vorgegeben, in welche Richtung sie den Joystick bewegen sollten, wenn als nächstes wieder ein Fixationskreuz erscheint. Die Generalisierungsphase folgte dem Ablauf der Transferphase, jedoch sollten hier nun vier neue Bewegungen entlang der Diagonalen des Joysticks erfolgen (und keine horizontalen oder vertikalen Bewegungen mehr). Es zeigte sich unter anderem, dass die CS-UCS-Kontingenz bei CS+ Bewegungen im Vergleich zu CS- Bewegungen in der vorhersagbaren Bedingung am Ende der Akquisitionsphase sowohl von den Patientinnen als auch von den gesunden Frauen korrekterweise höher eingeschätzt wurde (dieser Unterschied bestand in der nicht-vorhersehbaren Bedingung nicht), wobei die Patientinnen die Kontingenz unabhängig vom CS Typ höher einschätzen. In der Transferphase zeigte sich allerdings, dass die CS-UCS-Kontingenz, die hier jeweils vor dem Ausführen der Bewegung erfragt wurde, zwar sowohl von den Patientinnen als auch von den Gesunden in der vorhersagbaren Bedingung am Ende der Transferphase für CS+ Bewegungen höher eingestuft wurden als für CS-

Bewegungen, sich dieser Transfer des differentiellen Lernens jedoch nur bei den gesunden Frauen direkt ab dem ersten Durchgang der Transferphase zeigte (Meulders, Jans et al., 2015). In der Generalisierungsphase schätzen sowohl die Patientinnen als auch die gesunden Frauen die CS-UCS-Kontingenz für den CS+ höher ein als für den CS-. Das Ausmaß dieses Unterschiedes war jedoch bei den Patientinnen geringer. Die Furcht vor dem bewegungsassoziierten Schmerz war in der Akquisitionsphase in der vorhersagbaren Bedingung in beiden Gruppen für die CS+ Bewegung stärker ausgeprägt als für die CS- Bewegung, wobei sich dieser Unterschied nur bei den gesunden Frauen bereits direkt nach dem ersten Block zeigte. Die Furcht vor dem bewegungsassoziierten Schmerz war in Reaktion auf CS- Bewegungen bei den Patientinnen stärker ausgeprägt. Im nicht-vorhersagbaren Kontext unterschieden sich die Angaben am Ende der Akquisitionsphase für die Furcht vor bewegungsassoziiertem Schmerz für beide CS Bewegungen in beiden Gruppen nicht. Zu Beginn der Akquisitionsphase tendierten die Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Frauen jedoch zu höheren Furchtangaben in Reaktion auf beide CS Bewegungen, was jedoch nach der Korrektur nach Holm-Bonferroni keine statistische Signifikanz mehr erreichte. In der Transferphase zeigte sich außerdem (wie bereits in der Akquisitionsphase), dass die Furcht vor dem bewegungsassoziierten Schmerz am Ende der Phase in der vorhersagbaren Bedingung in beiden Gruppen für die CS+ Bewegung stärker ausgeprägt war als für die CS- Bewegung, sich dieser Unterschied allerdings nur bei den gesunden Frauen bereits direkt im ersten Durchgang zeigte. Es zeigte sich auch, dass die Patientinnen dazu tendierten, die CS- Bewegung mit stärkerer Furcht in Verbindung zu bringen als die gesunden Frauen, obgleich dies nach der Korrektur nach Holm-Bonferroni keine statistische Signifikanz mehr erreichte. Wie auch in der Akquisitionsphase unterschieden sich die Angaben im nicht-vorhersagbaren Kontext am Ende der Transferphase für die Furcht vor bewegungsassoziiertem Schmerz für beide CS Bewegungen in beiden Gruppen nicht. Zu Beginn der Transferphase tendierten die Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Frauen jedoch zu höheren Furchtangaben in Reaktion auf beide CS Bewegungen, was jedoch nach der Korrektur nach Holm-Bonferroni erneut keine statistische Signifikanz mehr erreichte. Die Autoren schlossen daraus, dass

Patientinnen mit Fibromyalgie stärkere Schwierigkeiten mit dem Transfer differentieller Furcht haben und sich als Resultat eine stärkere generelle Ängstlichkeit zeigt. In der Generalisierungsphase reagierten die gesunden Frauen auf mit dem vorherigen CS- verwandte Bewegungen mit weniger Furcht als auf Bewegungen, die der vorherigen CS+ Bewegung ähnlicher waren. Dies war bei den Patientinnen nicht der Fall. Im vorhersagbaren Kontext scheint sich die Furcht bei den Patientinnen also weniger stimulus-spezifisch auszuweiten als bei den gesunden Frauen (Meulders, Jans et al., 2015). Zudem zeigte sich in der nicht-vorhersagbaren Bedingung eine Tendenz der Patientinnen zu höherer Furcht gegenüber allen neuen Bewegungen, obgleich dies nach der Korrektur nach Holm-Bonferroni nicht mehr signifikant war, jedoch eine Neigung zu generell erhöhter Furcht gegenüber allen neuen Reizen andeutet (Meulders, Jans et al., 2015). Es bleibt anzumerken, dass einige der eben beschriebenen Ergebnisse nicht nur nach der Alphakorrektur keine Signifikanz mehr erreichen, sondern zum Teil auch auf geplanten Kontrasten beruhen, die trotz nicht-signifikanter Interaktionen durch Meulders, Jans und Kollegen (2015) berechnet wurden, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse insgesamt einschränkt.

Eine weitere aktuelle Studie (Meulders, Meulders, Stouten, Bie, & Vlaeyen, 2017) mit Fibromyalgiepatienten und einer gesunden Vergleichsstichprobe, in welcher das genannte Paradigma in leicht abgewandelter Form genutzt wurde, zeigte zudem auch, dass die Fähigkeit zur Extinktion der generalisierten Furcht bei Fibromyalgiepatienten beeinträchtigt war. Das Ausmaß der Furcht und die erwartete CS-UCS-Kontingenz gegenüber den neuen und nicht mit Schmerz verbundenen Bewegungen sank zwar während der Generalisierungsphase in beiden Gruppen ab, blieb jedoch bei den Patienten gegenüber den Gesunden am Ende nach wie vor erhöht.

Obgleich die Probanden mit Fibromyalgie in den zuvor beschriebenen Studien (Meulders et al., 2017; Meulders, Jans et al., 2015) die CS-UCS-Kontingenz der CS+ Bewegungen korrekterweise höher einschätzten als die der CS- Bewegungen, liegen auch Studien vor, die ein heterogenes Ergebnisbild im Hinblick auf das Kontingenzlernen bei Menschen mit chronischen Schmerzen zeigen. Jenewein und Kollegen (2013) untersuchten beispielsweise ebenfalls

Fibromyalgiepatientinnen sowie Patientinnen mit rheumatoider Arthritis und eine Vergleichsstichprobe mit gesunden Frauen. Durchgeführt wurde ein Konditionierungsparadigma mit zeitlicher Verzögerung zwischen der Präsentation geometrischer Figuren als CS und niedrig- und hochintensiver Hitzereize als UCS. Der CS- wurde in dieser Studie in 100% der Fälle von einem niedrigintensiven Hitzereiz und der CS+ in pseudorandomisierter Reihenfolge in 50% der Fälle von einem niedrigintensiven und in 50% der Fälle von einem hochintensiven Hitzereiz gefolgt. Die Probanden wurden als sich der CS-UCS-Kontingenz bewusst eingestuft, wenn sie auf die Frage, welcher der beiden visuellen Hinweisreize mit dem schmerzhaften, hochintensiven Reiz assoziiert war, antworteten, dass sie sich gänzlich oder ziemlich sicher sind, dass der CS+ mit dem hochintensiven Reiz verbunden war und der CS- nicht. Während sich alle gesunden Frauen (100%) der CS-UCS-Kontingenz bewusst waren, waren es bei den Patientinnen mit rheumatoider Arthritis 86% und bei den Fibromyalgiepatientinnen lediglich 50%.

Eine andere Studie von Meulders, Harvie und Kollegen (2014) weist ebenfalls darauf hin, dass Patienten mit chronischen Schmerzen Defizite im Kontingenzlernen aufweisen könnten. Mittels eines dreidimensionalen Animationsprogramms wurden den Probanden Hände in verschiedenen Positionen auf einem Bildschirm präsentiert. Patienten mit unilateralen Handschmerzen und eine gesunde Kontrollstichprobe hatten die Aufgabe nach jeder Handpräsentation vorherzusagen wie schmerzhaft die gezeigte Handbewegung wohl für einen fiktiven Patienten mit Handschmerz ist. Nach der Einschätzung wurde im Falle von CS+ Handstellungen als Auflösung „Schmerz“ und im Falle von CS- Handstellungen „Kein Schmerz“ auf dem Bildschirm präsentiert. Unter anderem zeigte sich, dass sich die beiden Gruppen bei der CS+ Einschätzung zwar nicht unterschieden, die vorhergesagte Schmerzstärke bei CS- Handstellungen bei den Patienten jedoch höher war als bei den Gesunden. Dies deutet auf ein eingeschränktes Lernen von Sicherheitssignalen bei den Patienten hin (Meulders, Harvie et al., 2014).

Die zuvor beschriebenen Patientenstudien (Jenewein et al., 2013; Meulders et al., 2017; Meulders, Harvie et al., 2014; Meulders, Jans et al., 2015)

sind auch Teil eines systematischen Reviews von Harvie, Moseley, Hillier und Meulders (2017). In diesen wurden Studien eingeschlossen, in denen Patienten mit chronischen Schmerzen (> 3 Monate) mit Gesunden verglichen und ein differentielles Konditionierungsparadigma genutzt wurde. Es sollte die Theorie geprüft werden, nach der ein verändertes Konditionierungslernen zu einer Chronifizierung von Schmerzen beitragen kann. Dabei wurde insbesondere vermutet, dass bei den Patienten eine mangelnde Fähigkeit zur Furchtinhibition bei Sicherheitssignalen vorliegt und weniger eine gesteigerte Reaktion auf bedrohliche Reize (Harvie et al., 2017), wie es sich beispielsweise auch in der eben beschriebenen Studie von Meulders, Harvie und Kollgegen (2014) gezeigt hatte. Neben den vier bereits beschriebenen Studien wurden zusätzlich noch drei weitere Studien in das Review (Harvie et al., 2017) einbezogen. Eine Studie stammt von Schneider, Palomba und Flor (2004) und verglich verschiedene physiologische Reaktionen von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und gesunden Kontrollpersonen in Reaktion auf ein differentielles Konditionierungsparadigma mit aversiven Bildern als CS+ (CS-UCS-Kontingenz 70%), positiven Bildern als CS- und schmerzhaften elektrischen Reizen als UCS. In der Akquisitionsphase zeigten sich beispielsweise stärkere Reaktionen mancher Muskeln (gemessen über ein Oberflächen-Elektromyogramm) in Reaktion auf den CS+ bei den Rückenschmerzpatienten jedoch nicht bei den Gesunden. In einer Studie von Klinger und Kollegen (2010) wurde ebenfalls die muskuläre Reaktion gemessen und neben Rückenschmerzpatienten auch Patienten mit Spannungskopfschmerz und eine gesunde Kontrollstichprobe untersucht. Als CS+ wurde ein hoher Ton, als CS- ein neutraler Ton und als UCS ein intrakutaner schmerzhafter elektrischer Reiz dargeboten. In allen drei Gruppen zeigte sich eine höhere Anzahl signifikanter Muskelreaktionen bei CS+ Tönen im Vergleich zu CS- Tönen, wobei die Anzahl muskulärer Reaktionen bei Spannungskopfschmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden generell erhöht war. Letztlich bezieht der Review (Harvie et al., 2017) noch die Studie von Icenhour und Kollegen (2015) mit ein, in welcher Patienten mit Reizdarmsyndrom und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden. Als CS- und CS+ wurden visuelle Stimuli und als UCS schmerzhaftes rektale Distensionen eingesetzt.

Interessanterweise zeigte sich hier als ein Befund, dass sich zwar die Einschätzungen der CS-UCS-Kontingenz des CS+ zwischen den beiden Gruppen nicht unterschieden, die Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz des CS- jedoch von den Patienten korrekter – also signifikant niedriger – eingeschätzt wurde als von den Gesunden. In dieser Studie waren sich die Patienten mit Reizdarmsyndrom also stärker als die Gesunden darüber bewusst, dass es sich bei dem CS- um ein Sicherheitssignal handelt. Zusammenfassend lässt sich dennoch sagen, dass die Befunde der in den Review einbezogenen Studien (Icenhour et al., 2015; Jenewein et al., 2013; Klinger et al., 2010; Meulders et al., 2017; Meulders, Harvie et al., 2014; Meulders, Jans et al., 2015; Schneider et al., 2004) insgesamt darauf hinweisen, dass Menschen mit chronischen Schmerzen eine schlechtere differentielle Lernfähigkeit aufweisen könnten, was sich in Form größerer Schwierigkeiten bei der Identifikation bedrohlicher Hinweisreize und Sicherheitssignale bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen zeigen könnte (Harvie et al., 2017).

Eine Studie mit Fokus auf die Pathogenese chronischer Schmerzen bei Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) weist als mögliche zugrundeliegende Schlüsselkomponente ebenfalls auf ein verändertes Furchtlernen bei PTBS-Patienten (Jenewein et al., 2016) hin. Die Autoren untersuchten PTBS-Patienten und gesunde Kontrollpersonen mit dem gleichen Paradigma wie Jenewein und Kollegen (2013), welches bereits oben näher beschrieben wurde. Bei den PTBS-Patienten waren sich 58% der CS-UCS-Kontingenz bewusst und bei den Gesunden 71%, wobei dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte. Während jedoch zum Beispiel bei den Gesunden sowohl die Furcht- als auch Schmerzeinschätzung für den mit dem niedrigintensiven Hitzereiz assoziierten CS+ höher war als für den ebenfalls mit dem niedrigintensiven Hitzereiz assoziierten CS-, zeigte sich dies bei den PTBS-Patienten lediglich für die Schmerzbewertung, nicht jedoch für die Furcht.

Um schmerzbezogenes Vermeidungsverhalten zu untersuchen, kam in neueren Studien (Karos et al., 2017; Karsdorp et al., 2016; Meulders, Franssen, Fonteyne, & Vlaeyen, 2016) auch bereits ein Roboterarm zum Einsatz. In einer Studie von Meulders und Kollegen (2016) konnten gesunde Probanden einen

Roboterarm mit der Kraft ihres eigenen Arms so steuern, dass sie auf einem Bildschirm einen Ball zu drei möglichen Zielregionen, welche in Form von Bögen auf dem Bildschirm erschienen, steuern konnten. Dabei war der erste Bogen mit der geringsten Anstrengung zu erreichen (geringste Distanz), die Erreichung des zweiten Bogens erforderte mehr Kraft (mittlere Distanz) und die des dritten Bogens die meiste Kraft (weiteste Distanz). In der Akquisitionsphase führte das Führen des Roboterarmes zum ersten Bogen (wenig Widerstand, geringe Distanz) in der Experimentalgruppe in 100% der Fälle zur Darbietung eines schmerzhaften elektrischen Reizes, im Falle des zweiten Bogens (moderater Widerstand, moderate Distanz) betrug die CS-UCS-Kontingenz 50% und im Falle des dritten Bogens (starker Widerstand, größte Distanz) 0%. Die Kontrollgruppe erhielt zwar die gleiche Anzahl an schmerzhaften elektrischen Reizen, jedoch wurden diese unabhängig von den ausgeführten Bewegungen dargeboten. Als Maß für Vermeidungsverhalten wurde die maximale Distanz ausgehend von der Zielregion der leichtesten Bewegung herangezogen. Im Einklang mit den Erwartungen der Autoren wurde in der Experimentalgruppe mehr Vermeidungsverhalten gezeigt als in der Kontrollgruppe.

In der Studie von Karos und Kollegen (2017) wurde der Roboterarm ebenfalls bei gesunden Probanden eingesetzt. In der Akquisitionsphase bewegten die Versuchsteilnehmer den Roboterarm in runden Bewegungen im und gegen den Uhrzeigersinn, wobei eine Bewegungsrichtung als CS+ Bewegung fungierte und immer mit der Darbietung eines schmerzhaften elektrischen Stimulus verbunden war und eine als CS- Bewegung, welche niemals mit einem schmerzhaften elektrischen Reiz verbunden war. Es zeigte sich im Selbstbericht eine stärkere schmerzbezogene Furcht und einen größeren Vermeidungsdrang bei CS+ im Vergleich zu CS- Bewegungen. Bei den Verhaltensmaßen zeigten sich zum Beispiel eine höhere Geschwindigkeit und mehr Kraftaufwand bei CS+ im Vergleich zu CS- Bewegungen. Insgesamt scheinen sich also auch mit dieser neuen Methode schmerzbezogene Furcht und damit verbundene Veränderungen im motorischen Verhalten untersuchen zu lassen (Karos et al., 2017).

2 Implikationen bisheriger Forschung und Ziel des Dissertationsprojektes

Viele vorherige Studien (siehe Absatz 1.2.2), die zum Beispiel die Rolle von schmerzbezogener Furcht bei chronischen muskuloskeletalen Schmerzen untersuchten, arbeiteten nur mit dem Selbstbericht und beschränkten sich oft auf Patienten, bei denen die schmerzbezogene Furcht bereits vorhanden war (siehe auch Meulders et al., 2011). Obgleich Angaben wie zum Beispiel die Schmerzintensität – als ein subjektives Maß – über den Selbstbericht erfasst werden müssen, so handelt es sich bei Vermeidungsverhalten jedoch entsprechend des Namens um ein „Verhalten“ und kann damit durch ein Verhaltensexperiment ökologisch valider erfasst werden. Damit bieten die in Abschnitt 1.3 beschriebenen experimentellen Studien bereits einen wesentlichen Vorteil. Insgesamt kann die Forschungslage jedoch noch als defizitär eingestuft werden, beispielsweise liegen zur Rolle der klassischen Konditionierung bei chronischen Schmerzen gerade einmal sieben Studien vor, die die Unterschiede im assoziativen Lernen zwischen Gesunden und Patienten mit chronischen Schmerzen vergleichen (Harvie et al., 2017). Die bereits existierenden Studien, die klassische/operante Konditionierungsprozesse sowie Flucht-/Vermeidungsverhalten untersuchten, zeigen zudem noch einige Möglichkeiten zur Optimierung des Studiendesigns auf. So nutzen viele Studien zur Furchtkonditionierung bislang meist exterozeptive Stimuli als CS (z. B. visuelle Stimuli), obgleich interozeptive und propriozeptive Reize bei chronischen Schmerzen relevanter erscheinen (z. B. Wiech & Tracey, 2013). Obgleich Meulders und Kollegen (2011) beispielsweise damit begannen propriozeptive Hinweisreize (Joystick-Bewegungen) als CS zu nutzen (Wiech & Tracey, 2013), braucht es weitere Studien, die die tatsächliche Rolle der interozeptiven Konditionierung im Erwerb schmerzbezogener Furcht untersuchen (De Peuter, Van Diest, Vansteenwegen, Van den Bergh, & Vlaeyen, 2011; Vlaeyen & Linton, 2012).

Ein weiteres Problem bisheriger Forschung liegt darin, dass Flucht- und Vermeidungsverhalten nicht immer sauber voneinander abgegrenzt wurden

(Dannecker & George, 2009; Volders et al., 2015). Die Unterscheidung ist dadurch erschwert, dass es zum Beispiel möglich ist sowohl vor dem Einsetzen eines Schmerzreizes zu flüchten als auch das Einsetzen zu vermeiden und ebenso vor einer Schmerzverstärkung zu flüchten als auch diese zu vermeiden (Dannecker & George, 2009). Es jedoch wichtig zu klären, ob ein Verhalten im Zusammenhang mit der Bedrohung durch einen potentiellen Schmerzreiz oder im Zusammenhang mit einer möglichen Schmerzverstärkung auftritt (Dannecker & George, 2009). Unabhängig von den genannten sprachlichen Interpretationsvarianten liegt der wichtige Unterschied hier darin, dass sich eine Person nicht mit dem Reiz konfrontiert, wenn sie diesen von Beginn an komplett meidet. Im Gegensatz dazu wird bei einem Fluchtverhalten zumindest eine kurzzeitige Konfrontation zugelassen und dadurch – anders als bei Vermeidungsverhalten – zumindest möglicherweise die Erfahrung gemacht, dass der Reiz nicht so schlimm ist wie befürchtet. Dies könnte entsprechend des FAM einer Chronifizierung entgegen wirken (z. B. Vlaeyen & Linton, 2012) und spiegelt sich auch im Vorgehen der Konfrontationstherapie wieder, bei der durch die Konfrontation mit dem Schmerzreiz eine Korrektur der katastrophisierenden Interpretationsweise überhaupt möglich werden soll (Riecke, Holzapfel, Rief, & Glombiewski, 2013; Volders et al., 2015).

Neben der Schwierigkeit Flucht- und Vermeidungsverhalten voneinander abzugrenzen, warfen vorherige Studien auch die Frage auf, welche Verhaltensmaße in Experimenten überhaupt als Vermeidungsverhalten interpretiert werden können. In den Studien, die das Joystick-Paradigma von Meulders und Kollegen (2011) nutzen, mussten die Probanden beispielsweise eine bestimmte Anzahl an CS+ Bewegungen initiieren. Dabei zeigen verlängerte Antwortlatenzen im Falle des CS+, also der Bewegung, auf die ein schmerzhafter Reiz folgte, laut den Autoren eine Art Widerwillen diese Bewegung zu initiieren und sollten daher als eine Form von Vermeidung interpretiert werden (Meulders et al., 2011). Diese Interpretationsweise sollte jedoch kritisch hinterfragt werden, da es sich nicht um Vermeidungsverhalten im eigentlichen Sinne handelt. Da die CS+ Bewegungen ausgeführt werden mussten, konnte die Schmerzreiz-

darbietung nicht vermieden, sondern – im Falle einer verlängerten Antwortlatenz – allenfalls verzögert werden.

Auffallend ist auch, dass einige vorherige Konditionierungsstudien 100-prozentige CS-UCS-Kontingenzen einsetzten (z. B. Karos et al., 2017; Meulders et al., 2011). Dabei kann sich die CS-UCS-Kontingenz sowohl auf die Kontingenz von Hinweisreiz und Schmerzreiz als auch auf die Kontingenz von Flucht-/Vermeidungsverhalten und Vermeidungserfolg beziehen. 100-prozentige Kontingenzen erscheinen in beiden Fällen jedoch ökologisch nicht valide, da es wahrscheinlicher ist, dass die Wahrnehmung eines bestimmten Schmerz-hinweisreizes (z. B. einer bestimmten Muskelspannung bei einer Bewegung) bei einem Menschen mit chronischen Schmerzen nicht immer von einem Schmerzreiz gefolgt wird. Ebenso ist das Ausführen eines Vermeidungs- oder Fluchtverhaltens nicht immer mit einer erfolgreichen Vermeidung oder Beendigung des Schmerzreizes verbunden.

Entsprechend der angesprochenen Probleme und damit verbundenen Implikationen bisheriger Forschung wurden im Rahmen des Dissertationsprojektes folgende Ziele verfolgt:

Es sollte ein neues experimentelles Paradigma zunächst an einer studentischen Stichprobe validiert (Studie 1) und anschließend in der Untersuchung von Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und einer gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) zum Einsatz kommen. Das neue Paradigma sollte es ermöglichen, sowohl Prozesse der klassischen als auch der operanten Konditionierung in einem Experiment zu untersuchen. Zudem sollten die Probanden – je nach persönlicher Präferenz – sowohl Flucht- als auch Vermeidungsverhalten zeigen können.

Dazu wurde ein intero-interozeptives Konditionierungsparadigma gewählt. Intero-interozeptive Konditionierung liegt dann vor, wenn interozeptive CS (Körperempfindung; hier: Vibrationsempfindungen) und interozeptive UCS (Schmerz; hier: schmerzhaft elektrische Reize) gepaart werden (De Peuter et al., 2011). Es kann vermutet werden, dass eine Präferenz für Stimuli als CS vorliegt, die dasselbe Körpersystem bzw. dieselbe Körperregion wie der Schmerz selbst

betreffen (De Peuter et al., 2011). Da dies auch realitätsnaher erscheint, wurden die Vibrationsreize und die elektrischen Schmerzreize im Rahmen des Konditionierungsparadigmas am gleichen dominanten Arm bzw. die Schmerzreize an der Hand des gleichen Armes appliziert. Zudem konnten auch mit genau dieser Hand Bewegungen mit einem Joystick zur Vermeidung bzw. Beendigung (= Flucht) der schmerzhaften elektrischen Reize durchgeführt werden.

Da die Intensität von Schmerzen, welche eine Person z. B. im Alltag erleben kann, nicht immer gleichbleibend ist, wurden im Rahmen des Konditionierungsparadigmas zudem sowohl niedrigintensive als auch hochintensive schmerzhafte elektrische Reize als UCS appliziert. Dies sollte auch die Analyse potentieller Unterschiede zum Beispiel im Ausmaß der schmerzbezogenen Furcht oder dem Flucht-/Vermeidungsverhalten in Abhängigkeit der Schmerzintensität ermöglichen.

Um die ökologische Validität des Paradigmas weiter zu erhöhen wurden zusätzlich sowohl die CS-UCS-Kontingenz als auch die Flucht-/Vermeidungskontingenz realistischer gewählt: Die CS-UCS-Kontingenz (CS: Vibrationsreiz; UCS: Schmerzreiz) lag bei 80% (bzw. in späteren Phasen bei 84%) und die Flucht-/Vermeidungskontingenz im Falle der Wahl einer hochwahrscheinlichen Joystick-Bewegungsrichtung bei 70% und im Falle der Wahl der niedrigwahrscheinlichen Joystick-Bewegungsrichtung bei 30%.

Um die Rolle von postulierten Variablen aus dem FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000) im Kontext des neuen Paradigmas zu prüfen, wurden das Ausmaß der Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Angst sowie dispositionelles und situatives Katastrophisieren als mögliche Determinanten der experimentell induzierten schmerzbezogenen Furcht, der wahrgenommenen CS-UCS-Kontingenz und des Vermeidungs-/Fluchtverhaltens im Experiment analysiert.

3 Studie 1:

Pain-related classical and operant conditioning: Validation of a new experimental paradigm

Emmelmann, Kappesser und Hermann (2017a)

Unveröffentlichtes Manuskript, geplante Einreichung bei PAIN®

3.1 Introduction

According to the fear-avoidance model (FAM; Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000; Vlaeyen & Linton, 2012) classical and operant conditioning processes are important for the development and the maintenance of chronic musculoskeletal pain. Classical conditioning processes play a central role in the acquisition of cue-pain associations (Vlaeyen, 2015; Vlaeyen & Linton, 2000) i.e. the association between extero-, intero- and/or proprioceptive cues and the occurrence of pain (Vlaeyen & Linton, 2012), thereby potentially leading to an increase in pain-related fear. Results of a voluntary joystick movement paradigm, for example, could show that fear was higher during joystick movements followed by pain (CS+) than during movements not followed by pain (CS-; e.g. Meulders et al., 2011, 2012). One advantage of the paradigm developed by Meulders and colleagues (2011) is the use of proprioceptive stimuli (joystick movements) as CSs. Many other recent studies use visual or auditory rather than somatosensory cues (Harvie et al., 2016; Madden et al., 2015), although somatosensory CSs seem to have a greater functional and physiological relevance (Harvie et al., 2016).

Pain-related fear in turn may lead to attempts to avoid pain. Thereby, the acquisition and maintenance of avoidance behavior is mainly the result of operant conditioning processes. In the voluntary joystick movement paradigm, for example, results showed that participants needed longer to initiate movements followed by pain (CS+) and these prolonged answer latencies were interpreted as a form of avoidance behavior (e.g. Meulders et al., 2011). However, this interpretation has to be reconsidered since avoidance, i.e. completely avoiding the

occurrence of pain, was not possible for participants in this paradigm. Moreover, most of the recent studies did not distinguish between avoidance and flight (i.e. terminating painful stimuli; Dannecker & George, 2009; Volders et al., 2015). This distinction seems important, however, since avoidance behavior supports the development of chronic pain (e.g. Vlaeyen & Linton, 2000) whereas flight behavior by confrontation with painful stimuli offers at least the chance to correct catastrophizing interpretations (Riecke et al., 2013; Volders et al., 2015).

The importance of the conditioning mechanisms involved in the development and maintenance of chronic pain highlights the need to take into account classical as well as operant mechanisms when investigating pain-related fear and avoidance behavior. Therefore, the aim of the present study was to investigate a new conditioning paradigm including classical and operant processes. In order to increase ecological validity we used intero-interoceptive classical conditioning with vibratory stimuli as CSs and painful electrical stimuli as UCSs, offered the choice between flight or avoidance as reaction in the operant conditioning phase and, more generally, used probabilistic contingencies (CS-UCS-contingencies and flight/avoidance-contingencies) and included UCSs of two different pain intensities. Furthermore, the associations between and the predictive validity of the FAM-related variables depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional and situational catastrophizing with the experimental outcome measures were examined.

3.2 Methods

3.2.1 Participants

The experimental protocol of the present study was approved by the ethical committee of the Faculty of Psychology and Sports Science at Giessen University.

Participants were recruited via university mass mails and flyers at the university. A telephone interview was conducted with potential participants to

screen for the following exclusion criteria: age younger than 18 or older than 60 years; allergy; regular or high-dose intake of alcohol, other drugs, psychotropic medication, analgesics or other medication which could affect the perception; chronic pain; affective or neurological disorder or other diseases which could impact on the participation.

Data of 87 participants was collected. However, data of 10 students had to be excluded from analyses since UCS calibration was not successful (2 students), electrode for UCS application lost skin contact (3 students), habituation against the UCS was so strong that stimuli were not perceptible anymore (4 students) and dominant hand could not be used due to sensory disturbance (1 student). The remaining data of $N = 77$ students (61 women [79.2%], 16 men [20.8%]; age: $M = 23.73$, $SD = 5.47$ years, range: 18 – 47 years) was analyzed. Of those $N = 40$ were BSc Psychology students (51.9%) and $N = 37$ were BSc Physical Activity and Health students (48.1%).

All participants gave informed consent and were free to terminate the experiment at any time. As reward for their participation students received credit points mandatory for their BSc programme.

3.2.2 Experimental stimuli and apparatus

3.2.2.1 Hard- and software

The entire experiment was programmed and presented using Presentation® version 16.3 (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, USA). Written instructions, fixation crosses and ratings were presented on a 17-inches monitor.

3.2.2.2 Unconditioned Stimuli (UCS): Painful electrical stimuli

A low and a high intensive painful electrical stimulus (duration: 4 s) were applied as UCSs using a bar electrode (GVB-geliMed KG, Bad Segeberg, Germany) with two contact areas (diameter: 1 cm each, 3 cm apart) on the

dorsum of the dominant hand between the metacarpal bones of the little finger and ring finger. To induce pain, two Digitimer DS7A Constant Current Stimulators (Digitimer Limited, Welwyn Garden City, England) were used.

The intensity of the each UCS was individually adjusted using a numerical rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain). Whereas the low intensive painful UCS (UCS_L) had to be rated as 2 or 3 on the NRS, the high intensive painful UCS (UCS_H) had to be rated as 8 or 9 on the NRS. To determine the individual intensities of the UCSs, in a first step, detection threshold, pain threshold and pain tolerance were established three times for each participant. Secondly, starting at pain threshold (to determine UCS_L intensity) respectively pain tolerance (to determine UCS_H intensity), stimuli intensities then were presented repeatedly and were adjusted until predefined NRS-values (three trials each) for both intensities (UCS_L & UCS_H) were reached. Thereby, initial chosen stimulus intensity (before classical conditioning phase) was $M = 1.26$ mA ($SD = 1.51$ mA) for UCS_L and $M = 3.49$ mA ($SD = 3.91$ mA) for UCS_H. During the experiment the pain intensity was adjusted twice (before operant conditioning phase and before transfer phase) to make sure that intensities were still in the intended range.

3.2.2.3 Conditioned Stimuli (CS): Non-painful vibratory Stimuli

Three non-painful vibratory stimuli (duration: 3 s) were used as CSs. They were applied by three identical applicators (diameter: 4 cm) built using the same mobile phone vibration motors (type *Samsung i8510*). CSs were administered at three different positions on the inside of the dominant arm (site 1: middle of the lowest third of the underarm, site 2: middle of the highest third of the underarm, site 3: middle of biceps brachii muscle).

Two of the CSs were reinforced (probability: 80%) with a low (CS+L) or a high painful UCS (CS+H), one CS (CS-) was never followed by an UCS. The assignment of the three stimulation sites as CS+L, CS+H or CS- was randomized across participants and balanced with regard to sex in order to avoid systematic differences.

3.2.2.4 Joystick and joystick movements

The joystick used to avoid or terminate the painful electrical stimuli was manufactured by the engineering department of Justus-Liebig-University Giessen. The joystick body had a length of 15.0 cm, a width of 12.0 cm and a height of 3.5 cm. The joystick itself was circa 5.8 cm long and the knob at the top had a diameter of circa 1.8 cm.

In a first step, participants were told that each of the joystick diagonals (leftup-rightdown & rightup-leftdown) could terminate painful stimuli of one intensity. They were further given the chance to find out which diagonal corresponded to which UCS (UCS_L and UCS_H) whereby the assignment of diagonals to pain intensity was balanced across participants. Moreover, participants also got to know two possible error messages (“Too early! Trial ends automatically” & “Wrong axis! Trial ends automatically”) and were told that only their first joystick movement would be assessed in each trial.

To account for more realistic reinforcement, either a high or a low reinforcement contingency was randomly assigned to each of the two movement directions for each diagonal (downward and upward). Whereas the high probable movement direction (e.g. downward diagonal) led to avoidance or termination of the UCS in 70% of the cases, the low probable movement direction (e.g. upward diagonal) led to avoidance or termination of the UCS in 30% of the cases (assignment balanced across participants).

3.2.3 Experimental Phases

3.2.3.1 Classical Conditioning Phase

Overall, there were 45 trials (3 blocks with 15 trials per block; Figure 1) in the classical conditioning phase. In each block, the three CS types (CS+H, CS+L, CS-) were presented equally often (5 trials per each CS type). Order of presentation was pseudo-randomized so that there were no more than two CS+

trials without UCS and no more than two trials of the same CS type following each other.

Each trial started with the CS application which was immediately followed by the UCS in case of reinforced CS+ trials (Figure 1). For both CSs+, UCS contingency was 80%. The inter-trial-interval (ITI) had an average duration of 4.5 ± 1.0 s (randomized in steps of 0.25 s).

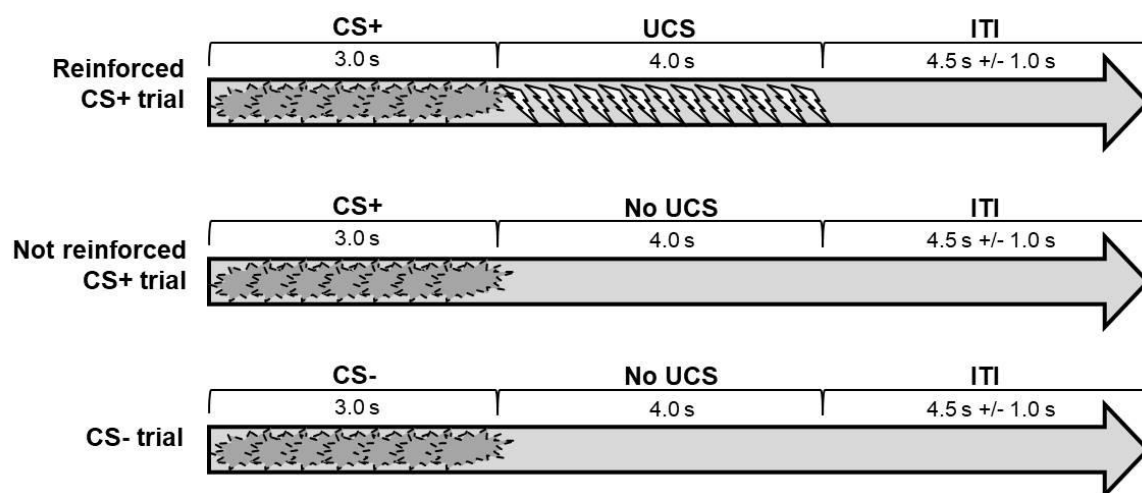


Fig. 1. Different trial types. CS = conditioned Stimulus, UCS = unconditioned Stimulus, ITI = Inter-trial-interval.

3.2.3.2 Operant Conditioning Phase and corresponding transfer phase

The operant conditioning phase consisted of two subphases divided by UCS intensity (in order not to immediately overwhelm participants through the mixed presentation of both intensities). In two consecutive blocks only CS+H and CS- trials, in the two other consecutive blocks only CS+L and CS- trials were presented. The order of the two subphases was balanced across participants.

Overall, there were 96 trials (4 blocks with 24 trials per block) in the operant conditioning phase. In each block, the two CS types were presented equally often (12 trials for each CS type) and the CS+ UCS contingency was 84% (i.e. 10 trials with UCS and 2 trials without UCS per Block). The CS- was again never followed by an UCS. As in the classical conditioning phase the order of

presentation was pseudo-randomized so that there were no more than two CS+ trials without UCS and no more than two trials of the same CS type.

The corresponding transfer phase was identical with the operant conditioning phase but all CS types were mixed presented then and the two possible error messages were no longer presented. The transfer phase comprised one Block with 36 trials (12 trials per each CS type).

3.2.4 Outcome measures

3.2.4.1 Questionnaires

Participants filled in three questionnaires before the experiment started. They were presented online via UNIPARK software (Questback GmbH, Oslo, Norway).

PCS: Pain Catastrophizing Scale

For the assessment of dispositional pain-related catastrophizing we used the German version of the PCS (Meyer, Sprott, & Mannion, 2008; original version by Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995). The PCS consists of 13 items which contain feelings and thoughts people can have when they are in pain. It comprises three subscales: rumination, magnification and helplessness. Items can be answered on a five point Likert scale ranging from 0 = “not at all” to 4 = “all the time”. It is possible to calculate subscale scores by summing up the corresponding items and to calculate a total catastrophizing score (which was used in this study) by summing up all items. The total score – which was used in this study – can range from 0 to 52. Higher values represent a higher tendency to catastrophize. As the original PCS the German PCS version shows a good internal contingency, a good test-retest reliability and a high concurrent validity (Meyer et al., 2008).

CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale

The German short version of the CES-D (Allgemeine Depressions Skala Kurzform, ADS-K; Hautzinger & Bailer, 1993; original version by Radloff, 1977) was used to assess the degree of depressiveness. The ADS-K consists of 15 items to assess presence and duration of depressed affect, physiological afflictions, motor inhibition and negative thinking patterns in the past week. Items can be answered on a four point Likert scale ranging from 0 = seldom (i.e. less than one day) to 3 = most of the time (i.e. five and more days). The total score can be calculated by summing up all items. The total score ranges from 0 to 45 and higher values indicate greater depressiveness. The cut-off-score of 18 indicates the presence of a depressive disorder (Lehr, Hillert, Schmitz, & Sosnowsky, 2008). The ADS-K was found to have good internal contingency, split-half reliability, criterion validity and construct validity (Hautzinger & Bailer, 1993).

PASS: Pain Anxiety Symptoms Scale

The degree of pain anxiety was assessed by the German short version of the PASS (PASS-20-GV) (Kreddig, Rusu, Burkhardt, & Hasenbring, 2015; original version by McCracken & Dhingra, 2002). It comprises four subscales: cognitive anxiety, physiological anxiety, fear and escape/avoidance. Items can be answered on a six point Likert scale ranging from 0 = "never" to 5 = "always". It is possible to calculate subscale scores by summing up the corresponding items and to calculate a total pain anxiety score (used in the present study) by summing up all items. The total score can range from 0 to 100 with higher values indicating higher pain anxiety. Values for psychometric properties of the German PASS-20 (including reliability, convergent and divergent validity) are satisfactory (Kreddig et al., 2015).

3.2.4.2 Ratings

Five subjective ratings were assessed repeatedly before, during and after the experiment (see Figure 2 for detailed display of assessment times).

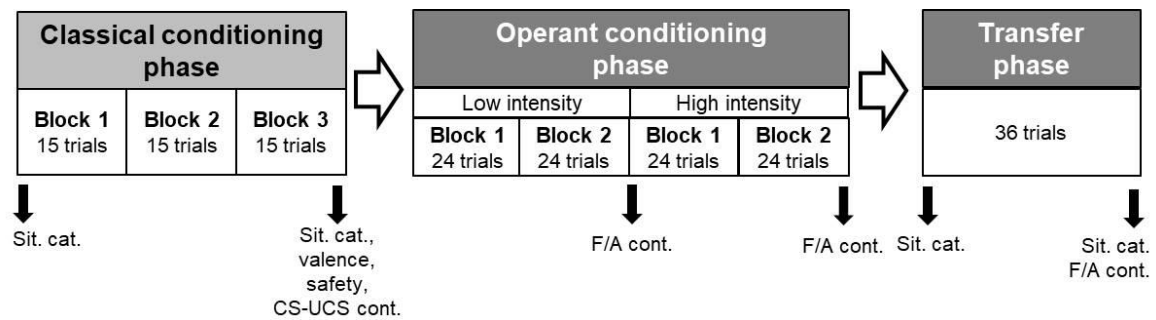


Fig. 2. Overview: Experimental phases and ratings. Sequence between low and high intensity in the operant conditioning phase was balanced across participants. Sit. cat. = situational catastrophizing, CS-UCS-cont. = CS-UCS-contingency, F/A cont. = Flight/Avoidance contingency.

Situational Catastrophizing

Situational catastrophizing was analyzed before and after the classical conditioning phase as well as before and after the transfer phase. To assess situational catastrophizing three items of the *Pain Catastrophizing Scale* (Meyer et al., 2008; Sullivan, et al., 1995) were modified to adapt them to electrical stimuli: “I keep thinking about how much the electric stimuli hurt.” (*rumination*), “There is nothing I can do against the electric stimuli.” (*helplessness*) and “I become afraid that the electric stimuli will get worse or last even longer.” (*magnification*). As in the PCS the items had to be answered on a five point Likert Scale ranging from 0 = “not at all” to 4 = “all the time”. For the analyses a total score was calculated by summing up the three items (possible range: 0 – 12).

Pain-related fear

Pain-related fear was assessed after the classical conditioning phase using valence and perceived safety ratings for each CS type. For each rating the corresponding CS was presented again to participants.

Valence (“How pleasant or unpleasant is this stimulus on your arm?”) was assessed by the Self-Assessment-Manikin-Rating [SAM-Rating, (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008); 1 (pleasant) – 9 (unpleasant)]. Perceived safety (“When you receive this stimulus on your arm, how safe do you feel with regard to the electrical stimulus?”) was assessed on a visual analogue scale (VAS) ranging from -100 (very unsafe) – 100 (very safe).

CS-UCS-contingency

The *CS-UCS-contingency* was assessed after the classical conditioning phase after the corresponding CS had been presented again to participants. The *CS-UCS-contingency* (How probable is it that this stimulus on your arm is followed by an electrical stimulus?) was rated on a VAS ranging from 0 (not at all) – 100 (very).

Flight/Avoidance-contingency

The *flight/avoidance-contingency* was assessed after the second block of operant conditioning phase as well as after the transfer phase. For each rating the corresponding UCS and its movement direction were presented again to participants. The *flight/avoidance-contingency* (How probable is it that this stimulus can be terminated by this movement direction?) was rated on a VAS ranging from 0 (not at all) – 100 (very).

3.2.4.3 Behavioral measures

Two behavioral measures for flight-/avoidance behavior were assessed in the second block (for each pain intensity) of the operant conditioning phase and the transfer phase: the absolute frequency of the chosen joystick movement directions (low vs. high probable movement direction) and the reaction time (RT; i. e. time between CS onset and start of joystick movement).

3.2.5 Procedure

About one week before the experiment participants received an email with a link to the online questionnaires and the request to fill them in.

For the actual experiment one week later participants were seated in a laboratory chair (0.75 m screen distance) in a dimmed experimental room, adjacent to the experimenter's room. Verbal communication between participant and experimenter was possible through an intercom system. Participants further

could be observed from the experimenter's room online by means of a TV installation and computer monitors.

Once participants had read the study information and signed the consent form, they were asked if there had been adverse events after filling out the online questionnaires, if they had taken medication on the day before and/or the day of experiment and if so what kind of medication) or consumed alcohol or illegal drugs on the day of testing and if they would feel pain at the moment. After the pain electrode and vibration applicators had been affixed, the UCS-calibration had taken place and participants had been familiarized with the SAM-Rating (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008), the actual experiment started. During the experiment participants were asked to look at the black computer screen on which a fixation cross slowly changing its colour was presented. Additionally, participants wore headphones as an acoustic barrier and a cloth sleeve covering the arm where the vibratory stimuli were affixed as a visual barrier.

After the experiment participants were informed about the study aims and received their credit.

3.2.6 Statistical analyses

Potential differences after classical conditioning in pain-related fear (valence and perceived safety rating) and CS-UCS-contingency depending on the CS type (CS-, CS+L, CS+H) were analyzed in three repeated measures analyses of variance (ANOVA) and post-hoc *t*-tests.

The associations between the CS ratings (valence, perceived safety and CS-UCS-contingency for each CS type) and situational catastrophizing, dispositional catastrophizing, dispositional pain anxiety and depressiveness were analyzed using Pearson product-moment correlations. In addition, regression analyses were used to determine the strength of impact of depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing on pain-related fear (valence and perceived safety rating) as well as CS-UCS-contingency.

With regard to the behavioral outcome measures, potential differences in the absolute frequency of low/high probable direction movements and in the flight/avoidance-contingency rating depending on the CS type (CS+L and CS+H) were analyzed for the second block of the operant conditioning phase and for the transfer phase each by a 2 (movement direction: low probable, high probable) x 2 (CS type: CS+L, CS+H) repeated measures ANOVA and post-hoc *t*-tests. Potential differences in the mean RT depending on the CS type (CS+L and CS+H) were analyzed for the second block of the operant conditioning phase and for the transfer phase each by a *t*-test.

The association between the absolute frequency of high probable direction movements as well as the mean RT in the transfer phase (separately for CS+L and CS+H) and depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after transfer phase were analyzed by Pearson product-moment correlations. In addition, regression analyses were used to determine the strength of impact of depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing on the absolute frequency of high probable direction movements and mean RT.

Finally, the frequency of avoidance (RT < 3000 ms, i.e. reaction during CS presentation) and flight behavior (RT ≥ 3000 ms, i.e. reaction during UCS presentation) was calculated for each participant in the transfer phase to investigate whether it is possible to use the new paradigm to identify people which tend more to avoidance behavior (i.e. in more than 50% of the cases) and people which tend more to flight behavior (i.e. in more than 50% of the cases).

SPSS 24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) was used for all statistical analyses and the significance level was set at $\alpha = .05$ (two-tailed significance). If the sphericity assumption was violated, the Greenhouse-Geisser correction was used. In case of post-hoc *t*-tests, correlation calculations and regression analyses the Holm-Bonferroni α -Correction was applied.

3.3 Results

3.3.1 Classical conditioning phase

3.3.1.1 Conditioned pain-related fear and perceived CS-UCS-contingency

Repeated measure ANOVAs for the differences between the three CS types (CS-, CS+L, CS+H) in valence ($F(1.58,120.16) = 33.82, p < .001$), perceived safety ($F(2,152) = 98.92, p < .001$) and CS-UCS-contingency ($F(2,152) = 100.07, p < .001$) reached significance. Post-hoc t -tests showed that all comparisons between the CS types reached significance in the expected direction (valence: CS- vs. CS+L: $t(76) = -4.37$, CS- vs. CS+H: $t(76) = -6.72$, CS+L vs. CS+H: $t(76) = -5.21$; perceived safety: CS- vs. CS+L: $t(76) = 8.41$, CS- vs. CS+H: $t(76) = 12.84$, CS+L vs. CS+H: $t(76) = 6.11$; CS-UCS-contingency: CS- vs. CS+L: $t(76) = -9.34$, CS- vs. CS+H: $t(76) = -12.75$, CS+L vs. CS+H: $t(76) = -4.56$; all Holm-Bonferroni corrected p 's $< .001$; Figure 3 - 5).

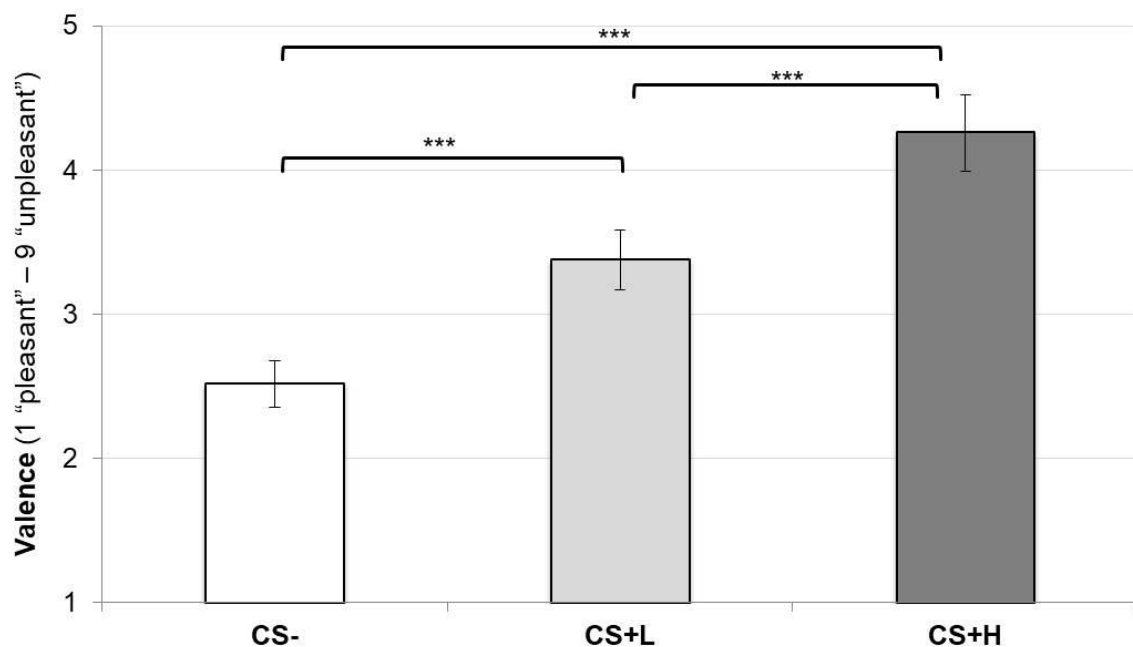


Fig. 3. Valence ratings ($M \pm SE$) after classical conditioning separately for each CS type. CS-: $M = 2.52, SD = 1.43, SE = 0.16$; CS+L: $M = 3.38, SD = 1.84, SE = 0.21$; CS+H: $M = 4.26, SD = 2.31, SE = 0.26$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

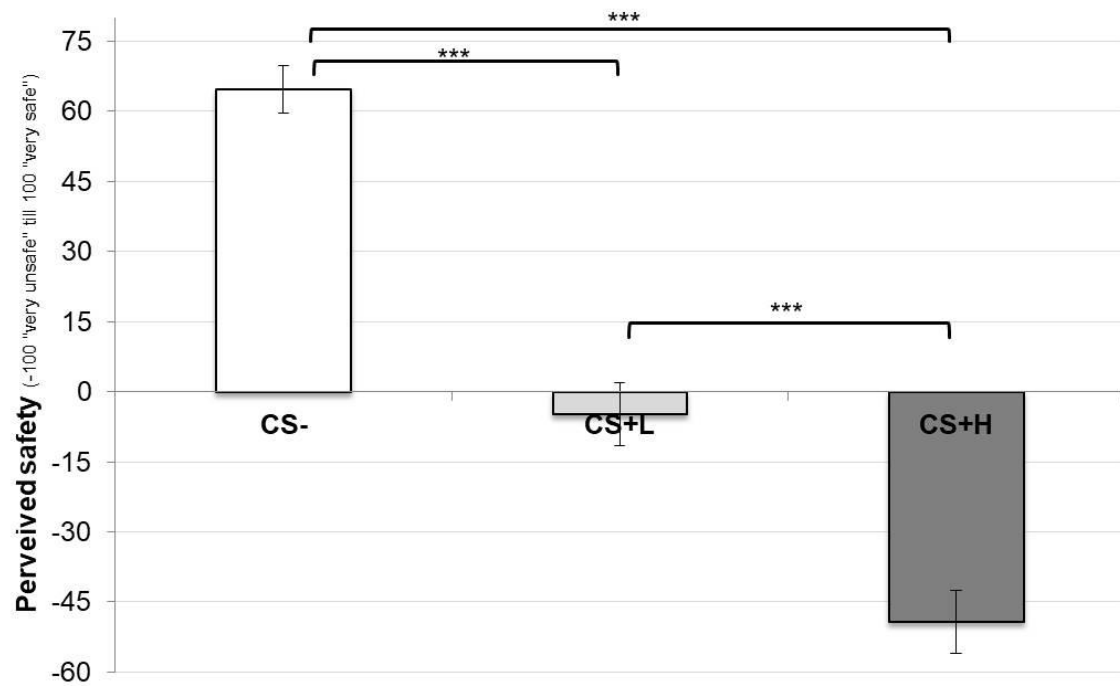


Fig. 4. Perceived safety ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type. CS-: $M = 64.74$, $SD = 45.12$, $SE = 5.14$; CS+L: $M = -4.76$, $SD = 59.02$, $SE = 6.73$; CS+H: $M = -49.32$, $SD = 59.69$, $SE = 6.80$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

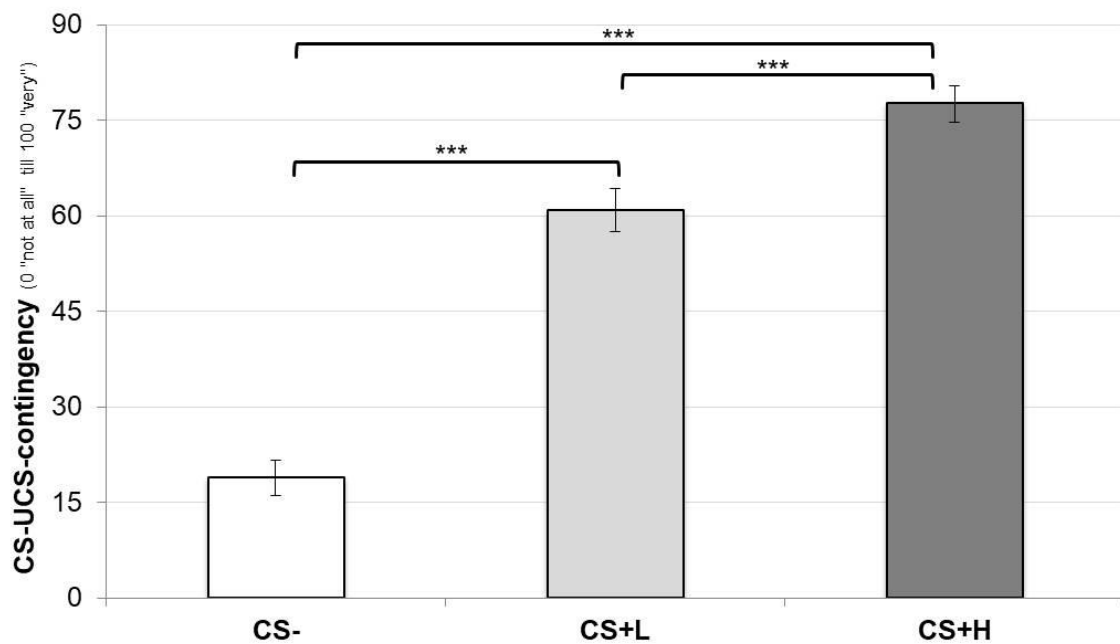


Fig. 5. CS-UCS-contingency ratings (M +/- SE) after classical conditioning separately for each CS type. CS-: $M = 18.96$, $SD = 24.27$, $SE = 2.77$; CS+L: $M = 60.89$, $SD = 29.93$, $SE = 3.41$; CS+H: $M = 77.58$, $SD = 25.65$, $SE = 2.92$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction. True contingencies: CS- = 0%, CS+L/CS+H = 80%.

3.3.1.2 Associations between CS ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and FAM-related variables

Table 1, 2 and 3 display Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the different subjective ratings after classical conditioning (valence, perceived safety and CS-UCS-contingency) and depressiveness ($M = 7.68$, $SD = 5.87$), dispositional pain anxiety ($M = 36.09$, $SD = 16.69$), dispositional catastrophizing ($M = 15.42$, $SD = 8.49$) and situational catastrophizing before ($M = 4.81$, $SD = 2.41$) and after ($M = 5.30$, $SD = 2.55$) classical conditioning. Table 1 shows the associations with the CS- ratings, Table 2 with the CS+L ratings and Table 3 with the CS+H ratings. Only some of the CS+H ratings were significantly associated: Valence and CS-UCS-contingency were positively and perceived safety negatively correlated with dispositional pain anxiety and dispositional catastrophizing. In addition, perceived safety was negatively associated with situational catastrophizing after classical conditioning. All other correlations did not reach significance.

Table 1

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing).

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.124	> 1	-.173	.526	.207	.353
Pain anxiety (PASS-20)	.142	> 1	.036	> 1	-.086	.912
Dispositional catastrophizing (PCS)	-.025	.832	.196	.436	-.189	.400
Situational catastrophizing before classical conditioning	-.077	> 1	-.028	.809	-.003	.979
Situational catastrophizing after classical conditioning	.080	> 1	-.058	> 1	-.116	.947

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 2

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing).

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.031	.789	.161	.322	.038	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	.157	.518	-.185	.324	.087	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	.246	.156	-.191	.386	.159	.831
Situational catastrophizing before classical conditioning	.058	> 1	-.105	.363	.037	.749
Situational catastrophizing after classical conditioning	.201	.321	-.203	.382	.052	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 3

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing).

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.207	.214	-.037	.752	.139	.454
Pain anxiety (PASS-20)	.306*	.027	-.328*	.014	.317*	.020
Dispositional catastrophizing (PCS)	.332*	.016	-.358**	.007	.443***	$< .000$
Situational catastrophizing before classical conditioning	.082	.477	-.123	.577	.090	.439
Situational catastrophizing after classical conditioning	.161	.326	-.325*	.012	.214	.186

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Regression analyses for valence of CS- ($R^2 = .145$, corrected $R^2 = .085$; $F(5,71) = 2.42$, $p = .044$), valence of CS+H ($R^2 = .159$, corrected $R^2 = .100$; $F(5,71) = 2.69$, $p = .028$), perceived safety of CS+H ($R^2 = .201$, corrected $R^2 = .145$; $F(5,71) = 3.58$, $p = .006$) and CS-UCS-contingency of CS+H ($R^2 = .219$, corrected $R^2 = .164$; $F(5,71) = 3.98$, $p = .003$) with depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after classical conditioning as predictors reached significance. Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding p -values are shown in Table 4 (prediction of CS- ratings), 5 (prediction of CS+L ratings) and 6 (prediction of CS+H ratings): After Holm-Bonferroni correction none of the predictors reached significance.

Regression analyses for valence of CS+L ($R^2 = .090$, corrected $R^2 = .026$; $F(5,71) = 1.40$, $p = .233$), perceived safety of CS- ($R^2 = .120$, corrected $R^2 = .058$; $F(5,71) = 1.94$, $p = .099$), perceived safety of CS+L ($R^2 = .087$, corrected $R^2 = .023$; $F(5,71) = 1.36$, $p = .250$), CS-UCS-contingency of CS- ($R^2 = .092$, corrected $R^2 = .028$; $F(5,71) = 1.44$, $p = .219$) and CS-UCS-contingency of CS+L ($R^2 = .028$, corrected $R^2 = -.041$; $F(5,71) = 0.41$, $p = .844$) did not reach significance.

Table 4

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency).

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.043	.178	.121	-1.687	-.220	.244	0.851	.206	.416
Pain anxiety (PASS-20)	0.032	.378	.103	-0.460	-.170	.632	0.112	.077	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.058	-.345	.103	2.101	.395	.087	-0.684	-.239	.603
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	-0.252	-.426	.062	3.022	.162	.341	0.667	.066	.700
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	0.200	.357	.079	-4.567	-.258	.420	-0.930	-.098	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 5

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency).

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.016	.051	> 1	1.684	.168	.158	0.130	.026	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	-0.006	-.055	.749	-0.291	-.082	> 1	-0.111	-.062	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.047	.219	.754	-0.694	-.100	> 1	0.705	.200	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	-0.125	-.164	> 1	0.869	.036	> 1	0.249	.020	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	0.190	.264	.692	-3.401	-.147	.814	-0.104	-.009	.961

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 6

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency).

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.078	.197	.427	-0.573	-.056	.609	0.569	.130	.939
Pain anxiety (PASS-20)	0.019	.138	> 1	-0.450	-.126	.871	-0.006	-.004	.982
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.054	.198	.864	-1.241	-.176	.772	1.213	.402	.053
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	-0.130	-.135	.828	6.205	.251	.490	-1.453	-.137	.784
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	0.121	.133	.433	-9.053	-.387	.108	1.716	.171	.896

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

3.3.2 Operant conditioning phase (second block) and corresponding transfer phase

3.3.2.1 *Flight/avoidance-contingency*

Figure 6 shows the mean flight/avoidance-contingency ratings for CS+L/CS+H after the second block of the operant conditioning phase.

A 2 (movement direction: low probable, high probable) x 2 (CS type: CS+L, CS+H) repeated measures ANOVA revealed a significant main effect of movement direction ($F(1,76) = 51.38, p < .001$) and CS type ($F(1,76) = 4.30, p = .042$). Post-hoc *t*-tests and Holm-Bonferroni corrected *p*-values indicated that for both CS+ types the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements (CS+L: $t(76) = 5.16, p < .001$, CS+H: $t(76) = 6.14, p < .001$). Additionally, the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements in case of CS+H was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements in case of CS+L ($t(76) = 5.28, p < .001$) and the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements in case of CS+L was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements in case of CS+H ($t(76) = 7.60, p < .001$).

The CS type x movement direction interaction was not significant ($F(1,76) = 0.34, p = .561$).

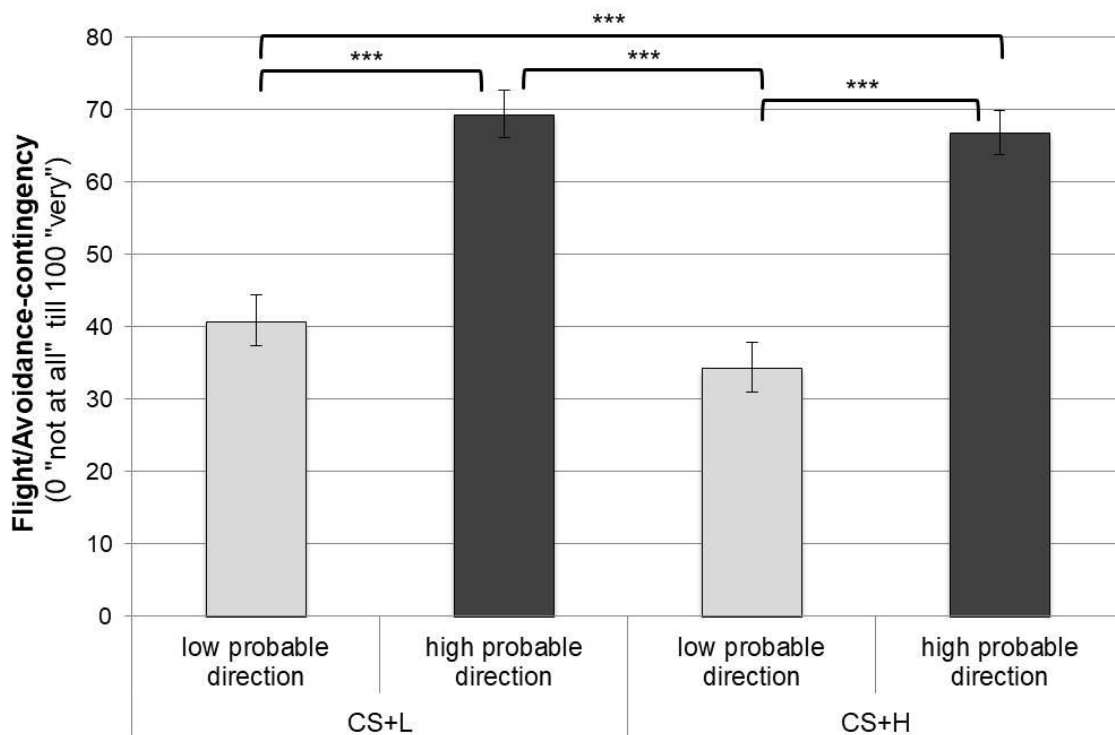


Fig. 6. Flight/Avoidance-contingency ratings ($M \pm SE$) after the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H. CS+L/low prob.: $M = 40.85$, $SD = 30.79$, $SE = 3.51$; CS+L/high prob.: $M = 69.44$, $SD = 28.20$, $SE = 3.21$; CS+H/low prob.: $M = 34.42$, $SD = 30.59$, $SE = 3.49$; CS+H/high prob.: $M = 66.92$, $SD = 26.70$, $SE = 3.04$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction. True flight/avoidance contingencies: Low probable direction = 30%, high probable direction = 70%.

Figure 7 shows the mean flight/avoidance-contingency ratings for CS+L/CS+H after the transfer phase.

A 2 (movement direction: low probable, high probable) $\times$ 2 (CS type: CS+L, CS+H) repeated measures ANOVA revealed a significant main effect of movement direction ($F(1,76) = 70.07$, $p < .001$). Post-hoc t -tests and Holm-Bonferroni corrected p -values indicated that for both CS+ types the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements (CS+L: $t(76) = -6.61$, $p < .001$, CS+H: $t(76) = -6.99$, $p < .001$). Additionally the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements in case of CS+H was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements in case of CS+L ($t(76) = 7.57$, $p < .001$) and the flight/avoidance-contingency of high probable direction movements in case of

CS+L was significant higher than the flight/avoidance-contingency of low probable direction movements in case of CS+H ($t(76) = 8.41, p < .001$).

The main effect of CS type ($F(1,76) = 0.01, p = .946$) and the CS type x movement direction interaction ($F(1,76) = 0.13, p = .716$) were not significant.

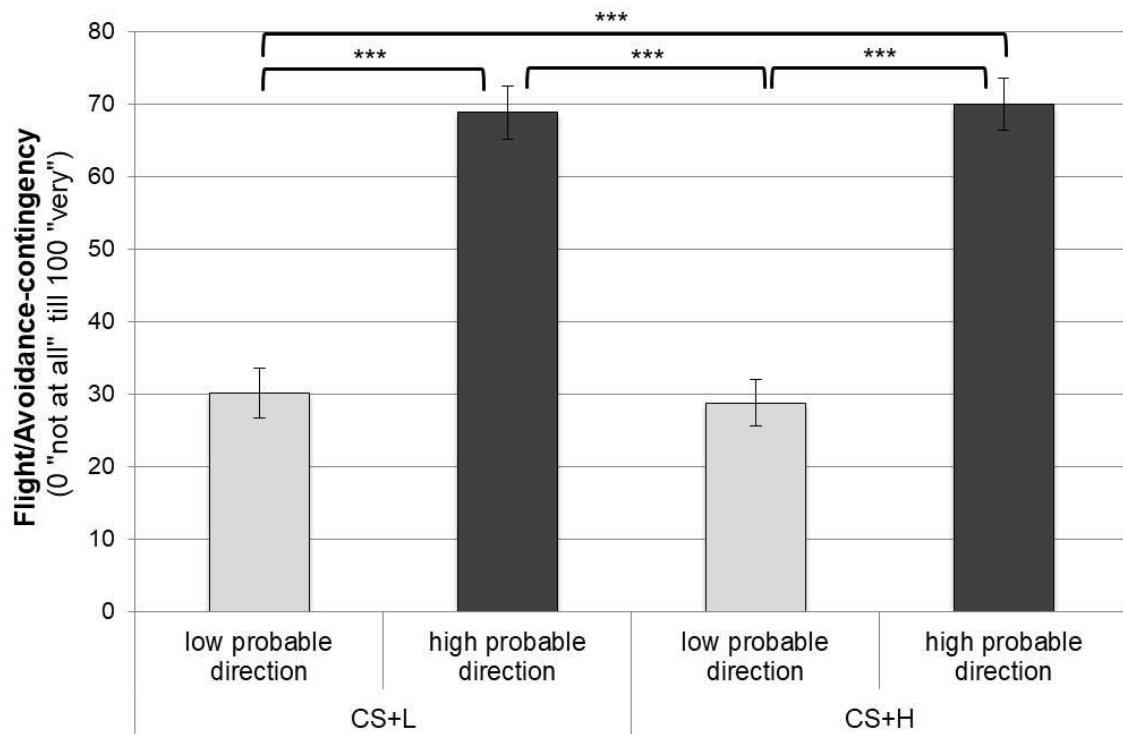


Fig. 7. Flight/Avoidance-contingency ratings ($M \pm SE$) after the transfer phase separately for CS+L/CS+H. CS+L/low prob.: $M = 30.21, SD = 30.55, SE = 3.48$; CS+L/high prob.: $M = 68.90, SD = 31.78, SE = 3.62$; CS+H/low prob.: $M = 28.85, SD = 27.93, SE = 3.18$; CS+H/high prob.: $M = 70.05, SD = 31.34, SE = 3.57$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001, p^{**} < .01, p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction. True flight/avoidance contingencies: Low probable direction = 30%, high probable direction = 70%.

3.3.2.2 Absolute frequency of low/high probable direction movements

Figure 8 shows the absolute frequency of low/high probable direction movements for CS+L/CS+H in the second block of the operant conditioning phase. A 2 (movement direction: low probable, high probable) x 2 (CS type: CS+L, CS+H) repeated measures ANOVA revealed a significant main effect of movement direction ($F(1,76) = 32.12, p < .001$). Post-hoc t -tests and Holm-

Bonferroni corrected p -values indicated that for both CS+ types the absolute frequency of high probable direction movements was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements (CS+L: $t(76) = 4.01$, $p < .001$, CS+H: $t(76) = 5.57$, $p < .001$). Additionally, the absolute frequency of high probable direction movements in case of CS+H was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements in case of CS+L ($t(76) = 5.75$, $p < .001$) and the absolute frequency of high probable direction movements in case of CS+L was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements in case of CS+H ($t(76) = 5.33$, $p < .001$).

The main effect of CS type ($F(1,76) = 1.02$, $p = .316$) and the movement direction x CS type interaction ($F(1,76) = 1.56$, $p = .216$) were not significant.

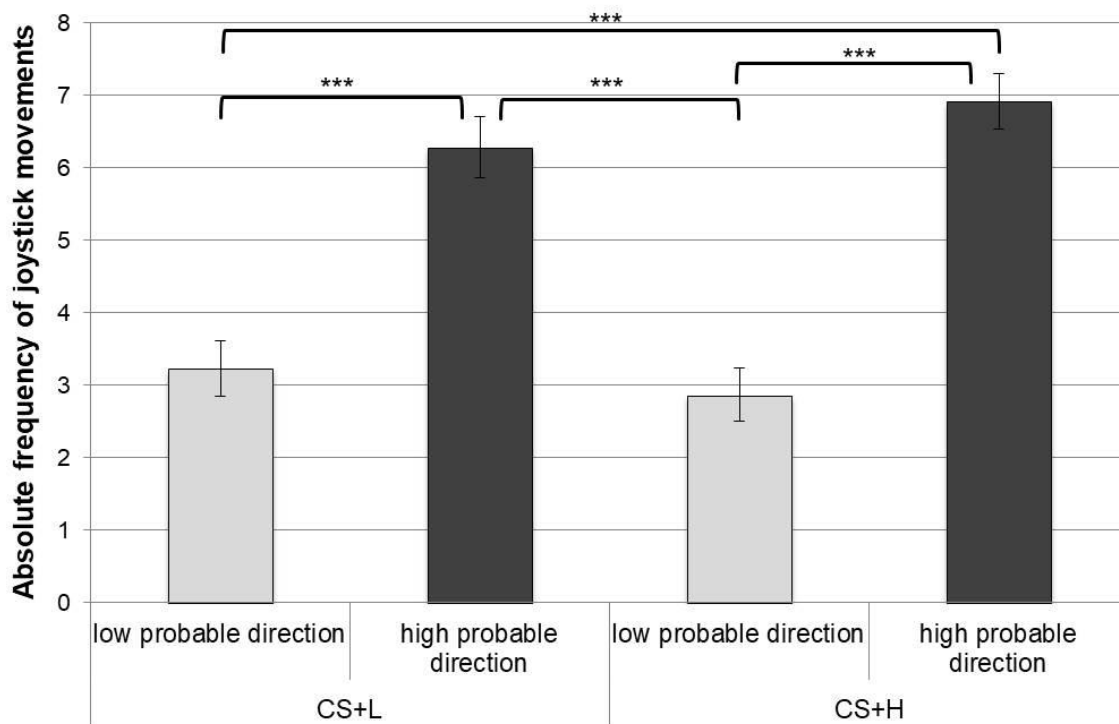


Fig. 8. Absolute frequency of low/high probable direction movements ($M \pm SE$) in the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H. CS+L/low prob.: $M = 3.23$, $SD = 3.34$, $SE = 0.38$; CS+L/high prob.: $M = 6.29$, $SD = 3.69$, $SE = 0.42$; CS+H/low prob.: $M = 2.87$, $SD = 3.23$, $SE = 0.37$; CS+H/high prob.: $M = 6.92$, $SD = 3.41$, $SE = 0.39$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Figure 9 shows the absolute frequency of low/high probable direction movements for CS+L/CS+H in the transfer phase. A 2 (movement direction: low probable, high probable) $\times$ 2 (CS type: CS+L, CS+H) repeated measures ANOVA revealed a significant main effect of movement direction ($F(1,76) = 91.44, p < .001$). Post-hoc t -tests and Holm-Bonferroni corrected p -values indicated – as in the second block of the operant conditioning phase – that for both CS+ types the absolute frequency of high probable direction movements was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements (CS+L: $t(76) = 9.59, p < .001$, CS+H: $t(76) = 5.97, p < .001$). Additionally, the absolute frequency of high probable direction movements in case of CS+H was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements in case of CS+L ($t(76) = 9.69, p < .001$) and the absolute frequency of high probable direction movements in case of CS+L was significant higher than the absolute frequency of low probable direction movements in case of CS+H ($t(76) = 8.53, p < .001$).

The main effect of CS type ($F(1,76) = 2.00, p = .162$) and the movement direction $\times$ CS type interaction ($F(1,76) = 1.96, p = .165$) were again not significant.

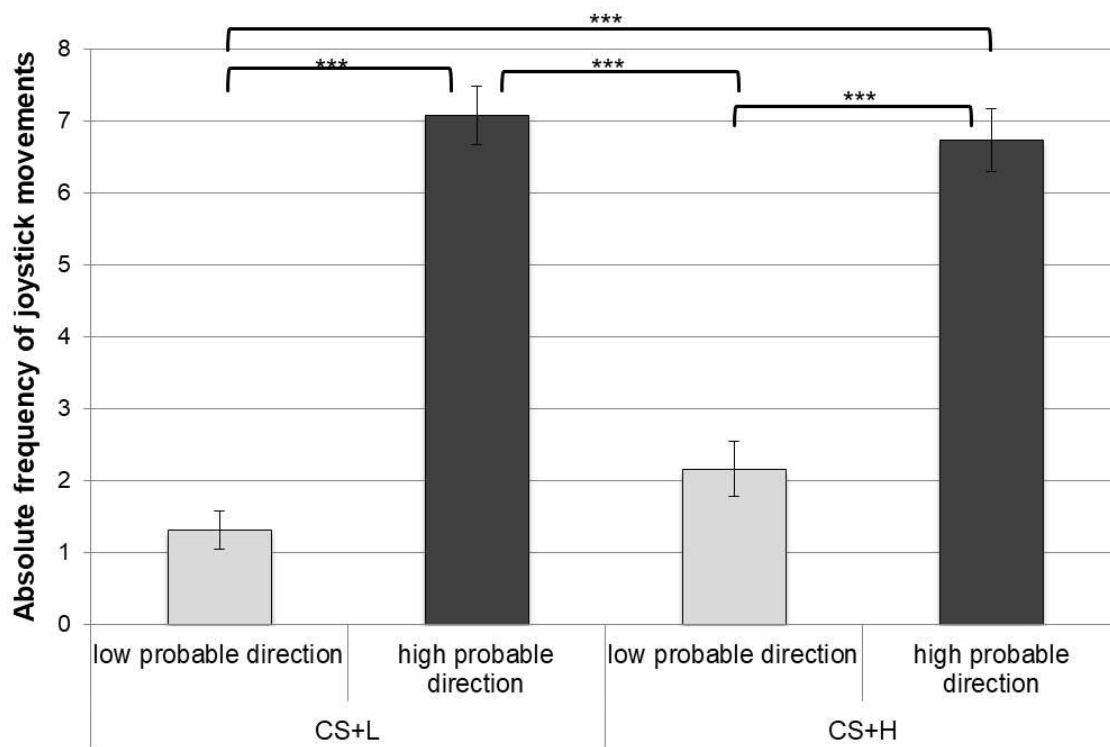


Fig. 9. Absolute frequency of low/high probable direction movements ($M \pm SE$) in the transfer phase separately for CS+L/CS+H. CS+L/low prob.: $M = 1.32$, $SD = 2.34$, $SE = 0.27$; CS+L/high prob.: $M = 7.09$, $SD = 3.55$, $SE = 0.41$; CS+H/low prob.: $M = 2.17$, $SD = 3.30$, $SE = 0.38$; CS+H/high prob.: $M = 6.74$, $SD = 3.82$, $SE = 0.43$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 7 displays Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the absolute frequency of high probable direction movements and depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after transfer phase separately for CS+L and CS+H. None of the correlations reached significance.

Table 7

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **absolute frequency of high probable direction movements** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	-.080	> 1	.013	.909
Pain anxiety (PASS-20)	.096	> 1	.021	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	.206	.359	.101	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	.069	> 1	-.032	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	-.009	.941	-.160	.821

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Regression models for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements for CS+L ($R^2 = .068$, corrected $R^2 = .003$; $F(5,71) = 1.04$, $p = .400$) and CS+H ($R^2 = .060$, corrected $R^2 = -.006$; $F(5,71) = 0.91$, $p = .483$) were not significant. The regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values are summarized in Table 8. None of the predictors reached significance.

Table 8

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **absolute frequency of high probable direction movements** separately for CS+L and CS+H.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	-0.060	-.100	.782	-0.002	-.003	.980
Pain anxiety (PASS-20)	-0.019	-.088	.605	-0.013	-.057	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.115	.276	.472	0.075	.167	.926
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	0.229	.153	> 1	0.290	.181	> 1
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	-0.256	-.155	> 1	-0.555	-.313	.382

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

3.3.2.3 RT

T -tests revealed that the RT were significant longer in reaction to CS+L than in reaction to CS+H in the second block of the operant conditioning phase ($t(75) = 3.39$, $p = .001$; left part of Figure 10) and in the transfer phase ($t(74) = 4.98$, $p < .001$; right part of Figure 10).

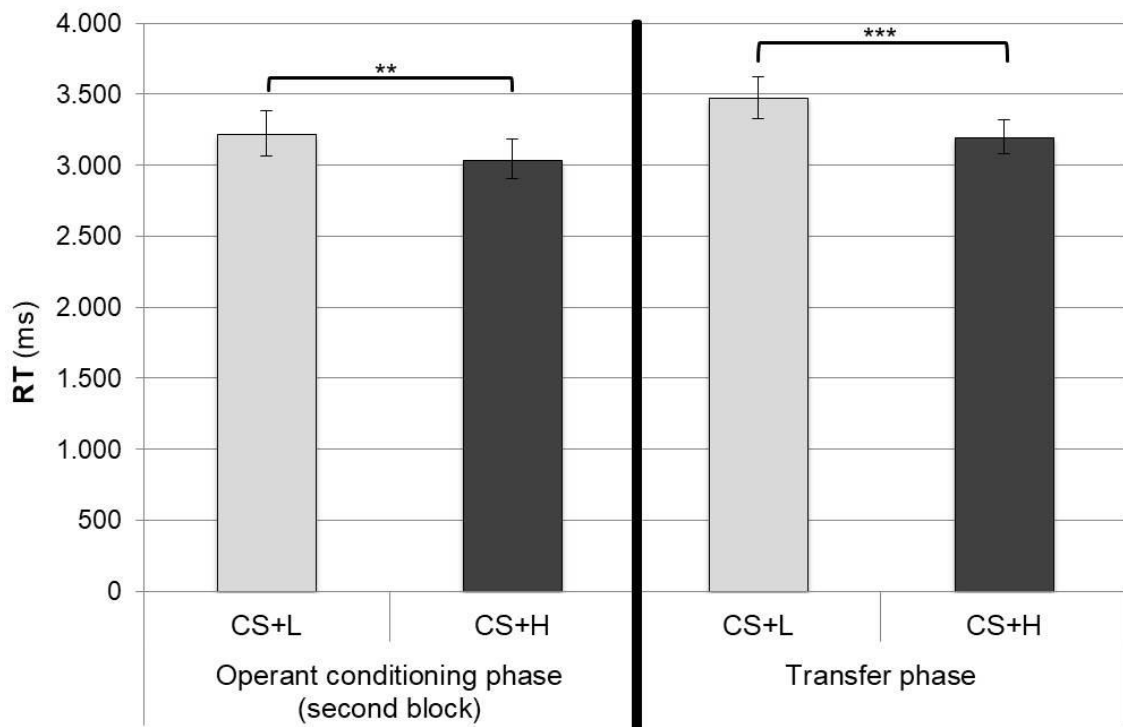


Fig. 10. RT ($M \pm SE$; ms) in the second block of the operant conditioning phase and in the transfer phase separately for CS+L/CS+H. Operant conditioning phase ($N = 76$ due to missing values): CS+L: $M = 3226.28$, $SD = 1383.39$, $SE = 158.69$, CS+H: $M = 3042.92$, $SD = 1212.01$, $SE = 139.03$; Transfer phase ($N = 75$ due to missing values): CS+L: $M = 3475.86$, $SD = 1302.42$, $SE = 150.39$, CS+H: $M = 3198.84$, $SD = 1048.21$, $SE = 121.04$. Significance according t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$.

Table 9 displays Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the RT and depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after transfer phase separately for CS+L and CS+H. None of the correlations reached significance.

Table 9

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **RT** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.116	.970	.069	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	.150	.791	.133	.992
Dispositional catastrophizing (PCS)	.192	.496	.168	.720
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	.100	.783	.118	.922
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	-.077	.514	-.023	.840

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 75$ due to missing values. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

The regression models for the prediction of the RT for CS+L ($R^2 = .105$, corrected $R^2 = .040$; $F(5,69) = 1.61$, $p = .168$) and CS+H ($R^2 = .069$, corrected $R^2 = .003$; $F(5,71) = 1.05$, $p = .397$) were not significant. The regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values are shown in Table 10. None of the predictors reached significance.

Table 10

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **RT** separately for CS+L and CS+H.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	18.274	.083	.942	8.096	.044	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	2.900	.037	.823	1.504	.023	.890
Dispositional catastrophizing (PCS)	24.850	.162	.949	18.009	.143	> 1
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	169.734	.312	.290	123.459	.274	.588
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	-211.062	-.351	.220	-131.777	-.264	.524

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 75$ due to missing values. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

3.3.2.4 Avoidance behavior vs. flight behavior

In the transfer phase $N = 55$ participants (71.4%) showed flight behavior ($RT \geq 3000$ ms, i.e. reaction during UCS presentation) in more than 50% of the cases and $N = 22$ participants (28.6%) showed avoidance behavior ($RT < 3000$ ms, i.e. reaction during CS presentation) in more than 50% of the cases.

3.4 Discussion

A new paradigm was developed to analyze mechanisms of pain-related classical conditioning (intero-interoceptive) and operant conditioning (flight/avoidance learning and behavior) within the frame of one experimental study. Furthermore, the associations between and the predictive validity of the FAM-related variables depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional

and situational catastrophizing with the experimental outcome measures were examined.

3.4.1 Classical conditioning phase

3.4.1.1 Pain-related fear and perceived CS-UCS-contingencies

In the classical conditioning phase all comparisons of valence, perceived safety and CS-UCS-contingency dependent on the CS type were significant: CS+H was associated with higher unpleasantness, lower perceived safety and higher CS-UCS-contingency than CS+L and CS- and CS+L was associated with higher unpleasantness, lower perceived safety and higher CS-UCS-contingency than the CS-. These results indicate that differential conditioning of pain-related fear was successful in our sample of healthy participants. Furthermore, our results are in line with results of previous studies (Jenewein et al., 2013; Meulders et al., 2011; Meulders, Jans et al., 2015) which is notable since in our study not every CS+ was followed by an UCS (probabilistic CS+ contingency of 80%).

It is interesting, however, that not just pain-related fear (valence & perceived safety) was higher for CS+H when compared to CS+L but that also the perceived CS-UCS-contingencies were rated higher for CS+H than for CS+L despite true contingencies being identical (80%). However, a closer look at the mean perceived CS-UCS-contingencies shows that this result is due to a more accurate estimation rather than an overestimation of perceived CS-UCS-contingency for CS+H (77.58%) when compared with that of CS+L (60.89%).

Since our experimental design allows to investigate differences in acquired pain-related fear and perceived CS-UCS-contingencies depending on different pain intensities, it is reassuring that higher pain intensities led to higher pain-related fear and remarkable that pain intensities seem also to shape perceived CS-UCS-contingencies.

3.4.1.2 *FAM-related variables*

The analyses of potential relationships between the CS ratings after classical conditioning and FAM-related variables revealed some significant associations only for CS+H ratings: Valence and CS-UCS-contingency were positively and perceived safety negatively correlated with dispositional pain anxiety and dispositional catastrophizing. That means that when confronted with the CS+H participants being more anxious and catastrophizing more reported this CS to be more unpleasant, to feel less safe in its presence and to perceive the CS-UCS-contingency to be higher than participants being less anxious and catastrophizing less. Moreover, perceived safety in the presence of the CS+H was negatively associated with situational catastrophizing after classical conditioning indicating that participants higher in catastrophizing after classical conditioning felt less safe in its presence.

Similarly, regression analyses for the prediction of CS ratings by FAM-related variables revealed mainly significant models for the prediction of the CS+H ratings: Depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after classical conditioning accounted for 15.9% (corrected $R^2 = .100$) of the variance in the valence rating, for 20.1% (corrected $R^2 = .145$) of the variance in the perceived safety rating and for 21.9% (corrected $R^2 = .164$) of the variance in the perceived CS-UCS-contingency rating. Additionally, the model for the prediction of the CS- valence rating was also significant and could account for 14.5% (corrected $R^2 = .085$) of the variance. The analyses of the regression coefficients, however, showed that none of the predictors was significant indicating that it needs the combination of the FAM-related variables to predict pain-related fear (valence & perceived safety) and the perceived CS-UCS-contingency.

Generally, the significant results reported above are in line with the assumptions of the FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000). Based on the FAM associations between FAM-related variables and all three CSs would have been likely. Therefore, it is noteworthy that significant results emerged mainly for the CS+H. This lends further support to the importance and consideration of different pain intensities. Possibly, FAM-related variables such as

depressiveness and pain anxiety only matter in case of high rather than low expected pain. Accordingly, the heterogeneous results reported in the literature investigating FAM-related variables might be explained by the use of various different pain intensities in different studies.

3.4.2 Operant conditioning and corresponding transfer phase

To analyze flight/avoidance learning and behavior we used the absolute frequency of low/high probable direction movements as well as the RT as behavioral measures and the flight/avoidance-contingency rating as a more cognitive measure of the awareness of the corresponding contingencies.

3.4.2.1 Flight/avoidance contingency rating

For both CS+ types the flight/avoidance-contingency of the high probable direction was rated as higher than that of the low probable direction after the operant conditioning as well as after the transfer phase (main effect direction). These results show that participants were able to distinguish between high and low probable directions. Furthermore, participants were also able to fairly accurately estimate the true contingencies after transfer phase (true contingency low probable direction: 30%, perceived mean flight/avoidance-contingency ratings: 28.85 – 30.21; true contingency high probable direction: 70%, mean flight/avoidance-contingency ratings: 68.90 – 70.05).

There was also a main effect of CS type after the operant conditioning but not after the transfer phase. This implies that only after the transfer phase participants correctly recognized that the flight/avoidance-contingencies were identical for both CS+ types. This contradicts at first sight the results of the perceived CS-UCS-contingency in the classical conditioning phase in which they were also identical but perceived to be higher for the CS+H than for the CS+L (see 3.4.1.1). Presumably, these differences are due to different demands in the classical and the operant conditioning in our experimental design: The movement

of the joystick is an active behavior potentially leading to a more thorough learning than the mere passive perception of stimuli.

3.4.2.2 *Movement direction and reaction time*

The absolute frequency of high probable direction movements was higher than that of low probable direction movements for both CS+ types in the operant conditioning as well as in the transfer phase (main effect of movement). This implies that participants did not just recognize the correct flight/avoidance-contingency (see 3.4.2.1) but also chose the high probable movement direction more often than the low probable one.

The RT for CS+H were significant shorter than for CS+L in the operant conditioning as well as in the transfer phase. This result expands our knowledge regarding the role of pain intensity. Different pain intensities do not only impact on pain related fear and perceived contingency but also become evident in a behavioral measure such as RT.

3.4.2.3 *FAM-related variables*

However, neither the correlations between the FAM-related variables and the absolute frequency of high probable direction movements nor the regression analyses (and the corresponding regression coefficients) for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements reached significance. Although we did not expected this result it is in line, for example, with the results of Dannecker and George (2009), who also could not show an association between the latency to start a pain induction task and pain-related anxiety as well as catastrophizing assessed by questionnaires.

3.4.2.4 *Flight and avoidance behavior*

Finally, the analyses of avoidance vs. flight behavior showed that $N = 55$ participants (71.4%) showed flight behavior ($RT \geq 3000$ ms, i.e. reaction during UCS presentation) in more than 50% of the cases and $N = 22$ participants (28.6%) showed avoidance behavior ($RT < 3000$ ms, i.e. reaction during CS

presentation) in more than 50% of the cases. This implies that the new paradigm permits to investigate individual preferences. Since flight behavior leads to a confrontation with the painful stimuli, thereby offering the possibility to correct catastrophizing interpretations (Riecke et al., 2013; Volders et al., 2015), it is not surprising that our healthy students overall showed more flight than avoidance behavior.

3.4.3 Limitations

Two main limitations of the present study need to be addressed: Firstly, we tested a sample of students, which is a homogeneous group of healthy young people with a high educational level. Therefore, generalization of results to other populations is uncertain even more so because the experimental design is highly demanding due to the probabilistic contingencies (CS-UCS-contingency & flight/avoidance-contingency). Accordingly, the usefulness of the experimental design for other populations needs to be tested in future studies. Secondly, the experimental design allows for avoidance and flight behavior, however, participants were not explicitly told that they could move the joystick before the UCS was presented. Therefore, some participants were possibly not identified as “avoiders” erroneously even if they would tend more to avoidance behavior. However, an explicit hint that it was possible to show avoidance and flight behavior would have restrained the ecological validity of the paradigm.

3.4.4 Conclusion and outlook

Despite these limitations, the new paradigm provides a compromising way to analyze mechanisms of pain-related classical and operant conditioning. It further allows for differentiation between flight and avoidance behavior and for examination of motivational differences according to different pain intensities in combination with realistic probabilistic contingencies. Using the paradigm for the examination of chronic pain patients in future studies could, therefore, lead to new

insights about the mechanisms in the development of chronic pain and provide improvements for its prevention and therapy.

4 Studie 2:

Pain-related conditioning in pain patients and healthy controls: An experimental study

Emmelmann, Kappesser und Hermann (2017b)

Unveröffentlichtes Manuskript, geplante Einreichung bei PAIN®

4.1 Introduction

According to the fear-avoidance model (FAM; Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000; Vlaeyen & Linton, 2012) classical and operant conditioning processes are important for the development and the maintenance of chronic musculoskeletal pain. Classical conditioning processes play a central role in the acquisition of cue-pain associations (Vlaeyen, 2015; Vlaeyen & Linton, 2000), i.e. the association between extero-, intero- and/or proprioceptive cues and the occurrence of pain (Vlaeyen & Linton, 2012), thereby potentially leading to an increase in pain-related fear. Operant conditioning processes, in turn, reinforce the acquisition and maintenance of behavioral attempts to avoid pain and pain-related fear (Vlaeyen & Linton, 2000).

In accordance with the assumptions of the FAM, a recent review (Harvie et al., 2017) examining contingency learning in chronic pain patients and healthy controls revealed that altered classical conditioning learning (i.e. reduced ability to identify pain-related threat and safety cues) could be associated with chronic pain, thereby underlining the importance of learning processes in the development of chronic pain. However, the review also identifies the need of further investigation due to some inconsistencies in results. Results of Meulders, Jans and colleagues (2015), for example, revealed that women with and without fibromyalgia perceived the CS-UCS-contingency correctly to be higher for the CS+ than for the CS-movements (CS-/CS+: joystick movements, UCS: painful electric stimuli). Jenewein and colleagues (2013), on the contrary, showed that 100% of healthy women but only 86% of women with rheumatoid arthritis and solely 50% of women with fibromyalgia were aware of the CS-UCS-contingency (CS-/CS+:

geometric figures, UCS: painful heat stimuli). Furthermore, inaccurate encoding and mental representations can lead to severe consequences such as maladaptive overgeneralization (Moseley & Vlaeyen, 2015) and a persistent state of anxiety (Jenewein et al., 2013).

With regard to operant conditioning processes it should be noted that most of the recent studies did not distinguish between avoidance and flight (i.e. terminating painful stimuli; Dannecker & George, 2009; Volders et al., 2015). This distinction seems important, however, since avoidance behavior supports the development of chronic pain (e.g. Vlaeyen & Linton, 2000) whereas flight behavior by confrontation with painful stimuli offers at least the chance to correct catastrophizing interpretations (Riecke et al., 2013; Volders et al., 2015).

Aim of the present study was to use a new conditioning paradigm (see also Emmelmann et al., 2017a) to investigate differences in patients with non-specific back pain and a matched healthy control group regarding classical and operant processes. In order to increase ecological validity intero-interoceptive classical conditioning with vibratory stimuli as CSs and painful electrical stimuli as UCSs were used, the choice between flight or avoidance as reaction in the operant conditioning phase was offered and, more generally, probabilistic contingencies were used (CS-UCS-contingencies and flight/avoidance-contingencies) and UCSs of two different pain intensities included. Furthermore, the associations between and the predictive validity of the FAM-related variables depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional and situational catastrophizing with the experimental outcome measures were examined.

4.2 Methods

The described methods are almost identical with those described in the study of Emmelmann and colleagues (2017a) in which the paradigm was validated in a sample of students.

4.2.1 Participants

The experimental protocol of the present study was approved by the ethical committee of the Faculty of Psychology and Sports Science at Giessen University.

Participants with non-specific back pain and healthy controls were recruited via university mass mails, an advertisement in a newspaper and flyers and/or posters laid out, for example, in pharmacies, supermarkets and medical practices. A telephone interview was conducted with potential participants to screen for the following general exclusion criteria: age younger than 18 or older than 60 years; allergy; pregnancy; regular or high-dose intake of alcohol, other drugs, psychotropic medication, opioids or other medication which could affect the perception; affective or neurological disorder or other diseases which could impact on the participation. For healthy controls an additional exclusion criterion was to suffer from pain regularly. For patients the following additional exclusion criteria were applied: solely neck or shoulder pain; back pain duration shorter than 6 month, just episodic or only in case of physical stress; pain after traffic accident respectively pain due to whiplash; no doctor's visit because of the back pain so far; back pain caused by surgery; back surgery within the past 6 month; neuropathic pain; migraine; back pain not as main pain complaint; all questions regarding pain intensity and pain-related disability as assessed by the Chronic Pain Grade (Klasen, Hallner, Schaub, Willburger, & Hasenbring, 2004; original version by Von Korff et al., 1992) had to be answered with a value of 2 or higher (NRS; 0 = no pain resp. no disability, 10 = worst imaginable pain resp. no activity is possible anymore).

Participants of both groups were matched with regard to sex, age (± 5 years) and educational qualification. Data of $N = 21$ in each group was analyzed. Due to the matching rules, each group consisted of 17 women (81%) and 4 men (19%). The highest educational qualification was a general certificate of secondary education for $N = 17$ participants (81%) or a university-entrance diploma for $N = 4$ participants (19%) in both groups. The differences in age between both groups were not significant (see Table 1). Other sample characteristics are shown in Table 1.

All participants gave informed consent and were free to terminate the experiment at any time. As reward all participants received monetary expense allowance and – in case of interest - written information about their questionnaire results. Patients could also take part in an educational group session providing information about chronic back pain.

Table 1

Age, chosen pain intensity (mA), depressiveness, pain anxiety, dispositional and situational catastrophizing separately for the patient group and the control group.

	Patient group		Control group		<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Age	36.81	14.21	36.10	13.67	0.17	.869
Pain intensity (mA) of UCS _L	1.38	0.93	0.84	0.74	2.07*	.045
Pain intensity (mA) of UCS _H	3.47	2.46	2.77	2.76	0.87	.389
Depressiveness (ADS-K)	9.71	6.91	8.48	5.05	0.66	.511
Pain anxiety (PASS-20)	32.29	15.20	26.81	12.35	1.28	.207
Dispositional catastrophizing (PCS)	18.52	9.54	14.90	7.02	1.40	.169
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	2.71	2.39	2.24	2.30	0.66	.514
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	4.57	2.93	3.10	2.41	1.79	.082
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	3.81	2.34	2.24	1.61	2.54*	.015
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	4.33	2.44	2.43	2.23	2.65*	.012

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. Pain intensity values (mA) refer to the first UCS calibration. All Levene-tests were not significant (all *ps* > .175). *df* = 41. *p**** < .001, *p*** < .01, *p** < .05.

4.2.2 Experimental stimuli and apparatus

4.2.2.1 *Hard- and software*

The entire experiment was programmed and presented using Presentation® version 16.3 (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, USA). Written instructions, fixation crosses and ratings were presented on a 17-inches monitor.

4.2.2.2 *Unconditioned Stimuli (UCS): Painful electrical stimuli*

A low and a high intensive painful electrical stimulus (duration: 4 s) were applied as UCSs using a bar electrode (GVB-geliMed KG, Bad Segeberg, Germany) with two contact areas (diameter: 1 cm each, 3 cm apart) on the dorsum of the dominant hand between the metacarpal bones of the little finger and ring finger. To induce pain, two Digitimer DS7A Constant Current Stimulators (Digitimer Limited, Welwyn Garden City, England) were used.

The intensity of the each UCS was individually adjusted using a numerical rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain). Whereas the low intensive painful UCS (UCS_L) had to be rated as 2 or 3 on the NRS, the high intensive painful UCS (UCS_H) had to be rated as 8 or 9 on the NRS. To determine the individual intensities of the UCSs, in a first step, detection threshold, pain threshold and pain tolerance were established three times for each participant. Secondly, starting at pain threshold (to determine UCS_L intensity) respectively pain tolerance (to determine UCS_H intensity), stimuli intensities then were presented repeatedly and were adjusted until predefined NRS-values (three trials each) for both intensities (UCS_L & UCS_H) were reached (initial pain intensity values [mA] are shown in Table 1). During the experiment the pain intensity was adjusted twice (before operant conditioning phase and before transfer phase) to make sure that intensities were still in the intended range.

4.2.2.3 Conditioned Stimuli (CS): Non-painful vibratory Stimuli

Three non-painful vibratory stimuli (duration: 3 s) were used as CSs. They were applied by three identical applicators (diameter: 4 cm) built using the same mobile phone vibration motors (type *Samsung i8510*). CSs were administered at three different positions on the skin of the dominant arm (site 1: middle of the lowest third of the underarm, site 2: middle of the highest third of the underarm, site 3: middle of triceps brachii muscle).

Two of the CSs were reinforced (probability: 80%) with a low (CS+L) or a high painful UCS (CS+H), one CS (CS-) was never followed by an UCS. The assignment of the three stimulation sites as CS+L, CS+H or CS- was randomized across participants and balanced with regard to sex in order to avoid systematic differences.

4.2.2.4 Joystick and joystick movements

The joystick used to avoid or terminate the painful electrical stimuli was manufactured by the engineering department of Justus-Liebig-University Giessen. The joystick body had a length of 15.0 cm, a width of 12.0 cm and a height of 3.5 cm. The joystick itself was circa 5.8 cm long and the knob at the top had a diameter of circa 1.8 cm.

In a first step, participants were told that each of the joystick diagonals (leftup-rightdown & rightup-leftdown) could terminate painful stimuli of one intensity. They were further given the chance to find out which diagonal corresponded to which UCS (UCS_L and UCS_H) whereby the assignment of diagonals to pain intensity was balanced across participants. Moreover, participants also got to know two possible error messages ("Too early! Trial ends automatically" & "Wrong axis! Trial ends automatically") and were told that only their first joystick movement would be assessed in each trial.

To account for more realistic reinforcement, either a high or a low reinforcement contingency was randomly assigned to each of the two movement directions for each diagonal (downward and upward). Whereas the high probable movement direction (e.g. downward diagonal) led to avoidance or termination of

the UCS in 70% of the cases, the low probable movement direction (e.g. upward diagonal) led to avoidance or termination of the UCS in 30% of the cases (assignment balanced across participants).

4.2.3 Experimental Phases

Before the actual experiment started 15 CSs (5 trials per each CS type) were presented without UCS in pseudo-randomized order (no more than two trials of the same CS type following each other) to familiarize participants with the vibratory stimuli.

4.2.3.1 Classical Conditioning Phase

Overall, there were 45 trials (3 blocks with 15 trials per block; Figure 1) in the classical conditioning phase. In each block, the three CS types (CS+H, CS+L, CS-) were presented equally often (5 trials per each CS type). Order of presentation was pseudo-randomized so that there were no more than two CS+ trials without UCS and no more than two trials of the same CS type following each other.

Each trial started with the CS application which was immediately followed by the UCS in case of reinforced CS+ trials (Figure 1). For both CSs+, UCS contingency was 80%. The inter-trial-interval (ITI) had an average duration of 4.5 ± 1.0 s (randomized in steps of 0.25 s).

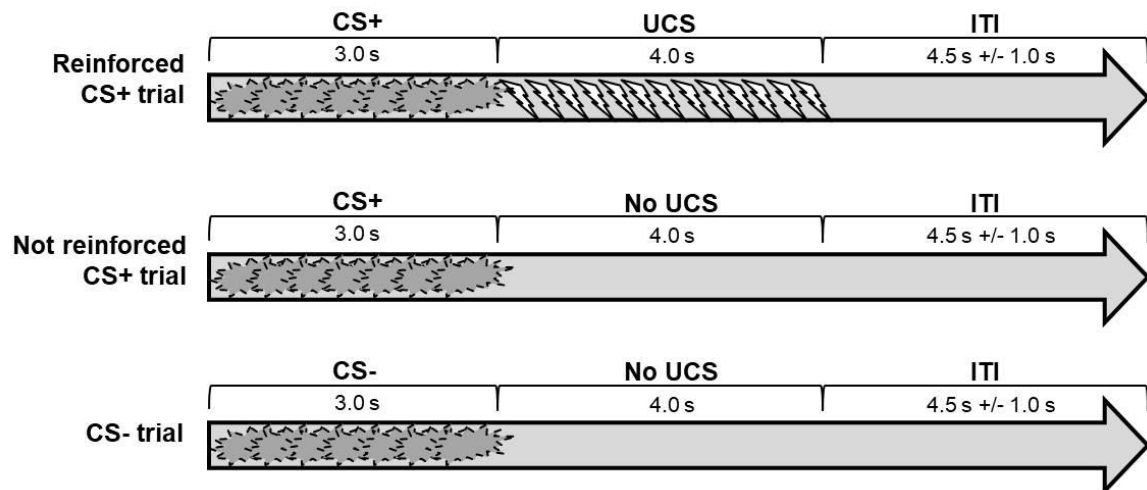


Fig. 1. Different trial types. CS = conditioned Stimulus, UCS = unconditioned Stimulus, ITI = Inter-trial-interval.

4.2.3.2 Operant Conditioning Phase and corresponding transfer phase

The operant conditioning phase consisted of two subphases divided by UCS intensity (in order not to immediately overwhelm participants through the mixed presentation of both intensities). In two consecutive blocks only CS+H and CS- trials, in the two other consecutive blocks only CS+L and CS- trials were presented. The order of the two subphases was balanced across participants.

Overall, there were 96 trials (4 blocks with 24 trials per block) in the operant conditioning phase. In each block, the two CS types were presented equally often (12 trials for each CS type) and the CS+ UCS contingency was 84% (i.e. 10 trials with UCS and 2 trials without UCS per Block). The CS- was again never followed by an UCS. As in the classical conditioning phase the order of presentation was pseudo-randomized so that there were no more than two CS+ trials without UCS and no more than two trials of the same CS type.

The corresponding transfer phase was identical with the operant conditioning phase but all CS types were mixed presented then and the two possible error messages were no longer presented. The transfer phase comprised one Block with 36 trials (12 trails per each CS type).

4.2.4 Outcome measures

4.2.4.1 Questionnaires

Participants filled in three questionnaires before the experiment started. They were presented online via UNIPARK software (Questback GmbH, Oslo, Norway).

PCS: Pain Catastrophizing Scale

For the assessment of dispositional pain-related catastrophizing we used the German version of the PCS (Meyer et al., 2008; original version by Sullivan et al., 1995). The PCS consists of 13 items which contain feelings and thoughts people can have when they are in pain. It comprises three subscales: rumination, magnification and helplessness. Items can be answered on a five point Likert scale ranging from 0 = “not at all” to 4 = “all the time”. It is possible to calculate subscale scores by summing up the corresponding items and to calculate a total catastrophizing score (which was used in this study) by summing up all items. The total score – which was used in this study – can range from 0 to 52. Higher values represent a higher tendency to catastrophize. As the original PCS the German PCS version shows a good internal contingency, a good test-retest reliability and a high concurrent validity (Meyer et al., 2008).

CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale

The German short version of the CES-D (Allgemeine Depressions Skala Kurzform, ADS-K; Hautzinger & Bailer, 1993; original version by Radloff, 1977) was used to assess the degree of depressiveness. The ADS-K consists of 15 items to assess presence and duration of depressed affect, physiological afflictions, motor inhibition and negative thinking patterns in the past week. Items can be answered on a four point Likert scale ranging from 0 = seldom (i.e. less than one day) to 3 = most of the time (i.e. five and more days). The total score can be calculated by summing up all items. The total score ranges from 0 to 45 and higher values indicate greater depressiveness. The cut-off-score of 18

indicates the presence of a depressive disorder (Lehr, Hillert, Schmitz, & Sosnowsky, 2008). The ADS-K was found to have good internal contingency, split-half reliability, criterion validity and construct validity (Hautzinger & Bailer, 1993).

PASS: Pain Anxiety Symptoms Scale

The degree of pain anxiety was assessed by the German short version of the PASS (PASS-20-GV) (Kreddig et al., 2015; original version by McCracken & Dhirgra, 2002). It comprises four subscales: cognitive anxiety, physiological anxiety, fear and escape/avoidance. Items can be answered on a six point Likert scale ranging from 0 = “never” to 5 = “always”. It is possible to calculate subscale scores by summing up the corresponding items and to calculate a total pain anxiety score (used in the present study) by summing up all items. The total score can range from 0 to 100 with higher values indicating higher pain anxiety. Values for psychometric properties of the German PASS-20 (including reliability, convergent and divergent validity) are satisfactory (Kreddig et al., 2015).

4.2.4.2 Ratings

Five subjective ratings were assessed repeatedly before, during and after the experiment (see Figure 2 for detailed display of assessment times).

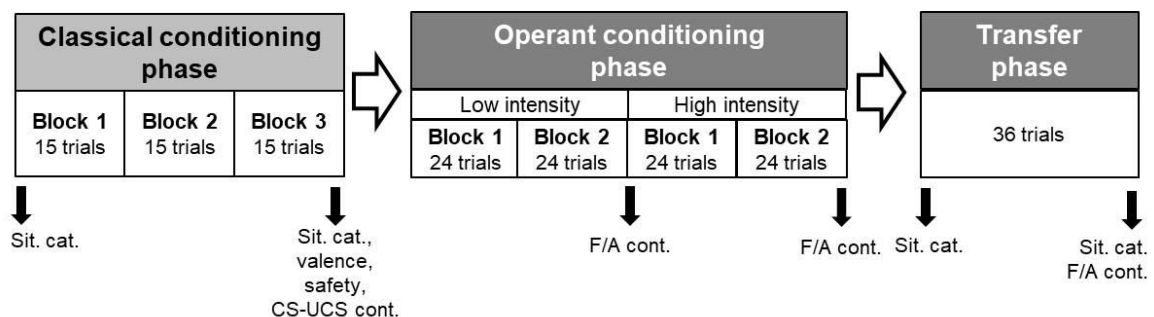


Fig. 2. Overview: Experimental phases and ratings. Sequence between low and high intensity in the operant conditioning phase was balanced across participants. Sit. cat. = situational catastrophizing, CS-UCS-cont. = CS-UCS-contingency, F/A cont. = Flight/Avoidance contingency.

Situational Catastrophizing

Situational catastrophizing was analyzed before and after the classical conditioning phase as well as before and after the transfer phase. To assess situational catastrophizing three items of the *Pain Catastrophizing Scale* (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995) were modified to adapt them to electrical stimuli: “I keep thinking about how much the electric stimuli hurt.” (*rumination*), “There is nothing I can do against the electric stimuli.” (*helplessness*) and “I become afraid that the electric stimuli will get worse or last even longer.” (*magnification*). As in the PCS the items had to be answered on a five point Likert Scale ranging from 0 = “not at all” to 4 = “all the time”. For the analyses a total score was calculated by summing up the three items (possible range: 0 – 12).

Pain-related fear

Pain-related fear was assessed after the classical conditioning phase using valence and perceived safety ratings for each CS type. For each rating the corresponding CS was presented again to participants.

Valence (“How pleasant or unpleasant is this stimulus on your arm?”) was assessed by the Self-Assessment-Manikin-Rating [SAM-Rating, (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008); 1 (pleasant) – 9 (unpleasant)]. Perceived safety (“When you receive this stimulus on your arm, how safe do you feel with regard to the electrical stimulus?”) was assessed on a visual analogue scale (VAS) ranging from -100 (very unsafe) – 100 (very safe).

CS-UCS-contingency

The *CS-UCS-contingency* was assessed after the classical conditioning phase after the corresponding CS had been presented again to participants. The *CS-UCS-contingency* (How probable is it that this stimulus on your arm is followed by an electrical stimulus?) was rated on a VAS ranging from 0 (not at all) – 100 (very).

Flight/Avoidance-contingency

The *flight/avoidance-contingency* was assessed after the second block of operant conditioning phase as well as after the transfer phase. For each rating the corresponding UCS and its movement direction were presented again to participants. The *flight/avoidance-contingency* (How probable is it that this stimulus can be terminated by this movement direction?) was rated on a VAS ranging from 0 (not at all) – 100 (very).

4.2.4.3 Behavioral measures

Two behavioral measures for flight-/avoidance behavior were assessed in the second block (for each pain intensity) of the operant conditioning phase and the transfer phase: the absolute frequency of the chosen joystick movement directions (low vs. high probable movement direction) and the reaction time (RT; i. e. time between CS onset and start of joystick movement).

4.2.5 Procedure

About one week before the experiment participants received an email with a link to the online questionnaires and the request to fill them in.

For the actual experiment one week later participants were seated in a laboratory chair (0.75 m screen distance) in a dimmed experimental room, adjacent to the experimenter's room. Verbal communication between participant and experimenter was possible through an intercom system. Participants further could be observed from the experimenter's room online by means of a TV installation and computer monitors.

Once participants had read the study information and signed the consent form, they were asked if there had been adverse events after filling out the online questionnaires, if they had taken medication on the day before and/or the day of experiment and if so what kind of medication) or consumed alcohol or illegal drugs on the day of testing and if they would feel pain at the moment. After the pain electrode and vibration applicators had been affixed, the UCS-calibration

had taken place and participants had been familiarized with the SAM-Rating (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008), the actual experiment started. During the experiment participants were asked to look at the black computer screen on which a fixation cross slowly changing its colour was presented. Additionally, participants wore headphones (and listened to the sound of a brown noise) as an acoustic barrier and a cloth sleeve covering the arm where the vibratory stimuli were affixed as a visual barrier.

After the experiment participants were informed about the study aims and received their credit.

4.2.6 Statistical analyses

Potential differences after classical conditioning in pain-related fear (valence and perceived safety ratings) and CS-UCS-contingencies were analyzed by three 2 (CS type: CS-, CS+L, CS+H) x 2 (group: Patient, control) repeated measures analyses of variance (ANOVA) and post-hoc *t*-tests. The associations between the CS ratings (valence, perceived safety and CS-UCS-contingency for each CS type) and situational catastrophizing before and after classical conditioning, dispositional catastrophizing, dispositional pain anxiety and depressiveness were analyzed by Pearson product-moment correlations separately for the patient and the control group. Regression analyses were used to determine the strength of impact of depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after classical conditioning on pain-related fear (valence and perceived safety ratings) and CS-UCS-contingencies separately for the patient and the control group.

As measures for flight-/avoidance behavior in the second block of the operant conditioning phase and the transfer phase we analyzed the chosen joystick movement directions and reaction times (RT) as well as the flight/avoidance-contingency ratings. Joystick movement directions were calculated as absolute frequency of low probable direction movements and high probable direction movements separately for CS+L and CS+H and separately for the patient and the control group. Potential differences in the absolute frequency

of low/high probable direction movements and the flight/avoidance-contingency ratings were analyzed separately for the second block of the operant conditioning phase and transfer phase by four 2 (movement direction: low probable, high probable) x 2 (CS type: CS+L, CS+H) x 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVAs and post-hoc *t*-tests. RT were calculated as the mean RT after CS presentation independent of movement direction, separately for CS+L and CS+H and separately for the patient and the control group. Potential differences in the mean RT were analyzed separately for the second block of the operant conditioning phase and transfer phase by two 2 (CS type: CS+L, CS+H) x 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVAs and post-hoc *t*-tests.

Associations between the absolute frequency of high probable direction movements as well as mean RT (each in the transfer phase) and FAM-related variables (depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after transfer phase) were analyzed by Pearson product-moment correlations separately for the patient and the control group and separately for CS+L and CS+H. Two regression analyses were used to determine the strength of impact of FAM-related variables on the absolute frequency of high probable direction movements and mean RT separately for the patient and the control group.

Finally, the frequency of avoidance (RT < 3000 ms, i.e. reaction during CS presentation) and flight behavior (RT ≥ 3000 ms, i.e. reaction during UCS presentation) was calculated separately for each participant in each group (patient, control) in the transfer phase. Potential differences in the frequency of participants tending more to avoidance behavior (i.e. in more than 50% of the cases) between pain patients and healthy controls were analyzed by a χ^2 -test.

SPSS 24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) was used for all statistical analyses and the significance level was set at $\alpha = .05$ (two-tailed significance). If the sphericity assumption was violated the Greenhouse-Geisser correction was used. In case of post-hoc *t*-tests, correlation calculations and regression analyses Holm-Bonferroni α -Correction was applied.

4.3 Results

4.3.1 Classical conditioning phase

4.3.1.1 *Conditioned pain-related fear and perceived CS-UCS-contingency*

Repeated measure ANOVAs revealed significant main effects of CS type for the differences in valence ($F(1.46,58.56) = 11.08, p < .001$), perceived safety ($F(2,80) = 13.88, p < .001$) and CS-UCS-contingency ($F(1.65,65.82) = 20.96, p < .001$). Post-hoc *t*-tests showed that all comparisons between the CS types reached significance in expected direction (valence: CS- vs. CS+L: $t(41) = -3.23, p = .005$, CS- vs. CS+H: $t(41) = -3.73, p = .002$, CS+L vs. CS+H: $t(41) = -2.42, p = .020$; perceived safety: CS- vs. CS+L: $t(41) = 3.15, p = .006$, CS- vs. CS+H: $t(41) = 4.72, p < .001$, CS+L vs. CS+H: $t(41) = 2.48, p = .017$; CS-UCS-contingency: CS- vs. CS+L: $t(41) = -3.39, p = .002$, CS- vs. CS+H: $t(41) = -5.81, p < .001$, CS+L vs. CS+H: $t(41) = -3.53, p = .002$; *p*-values were Holm-Bonferroni corrected; Figure 3 - 5). The main effects of group (valence: $F(1,40) = 0.96, p = .332$, perceived safety: $F(1,40) < 0.01, p = .952$, CS-UCS-contingency: $F(1,40) = 0.29, p = .595$) and the CS type x group interaction (valence: $F(1.46,58.56) = 1.13, p = .314$, perceived safety: $F(2,80) = .27, p = .762$, CS-UCS-contingency: $F(1.65,65.82) = 1.73, p = .190$) were not significant.

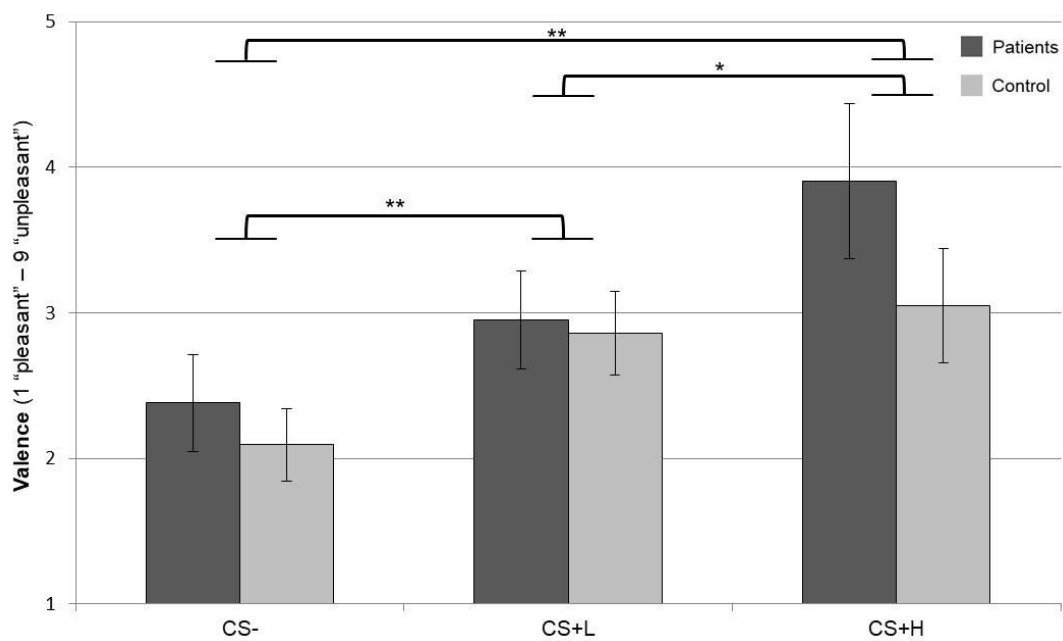


Fig. 3. Valence ratings ($M \pm SE$) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group. Patients: CS-: $M = 2.38$, $SD = 1.53$, $SE = 0.33$; CS+L: $M = 2.95$, $SD = 1.53$, $SE = 0.33$; CS+H: $M = 3.90$, $SD = 2.45$, $SE = 0.53$; Control group: CS-: $M = 2.10$, $SD = 1.14$, $SE = 0.25$; CS+L: $M = 2.86$, $SD = 1.31$, $SE = 0.29$; CS+H: $M = 3.05$, $SD = 1.80$, $SE = 0.39$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

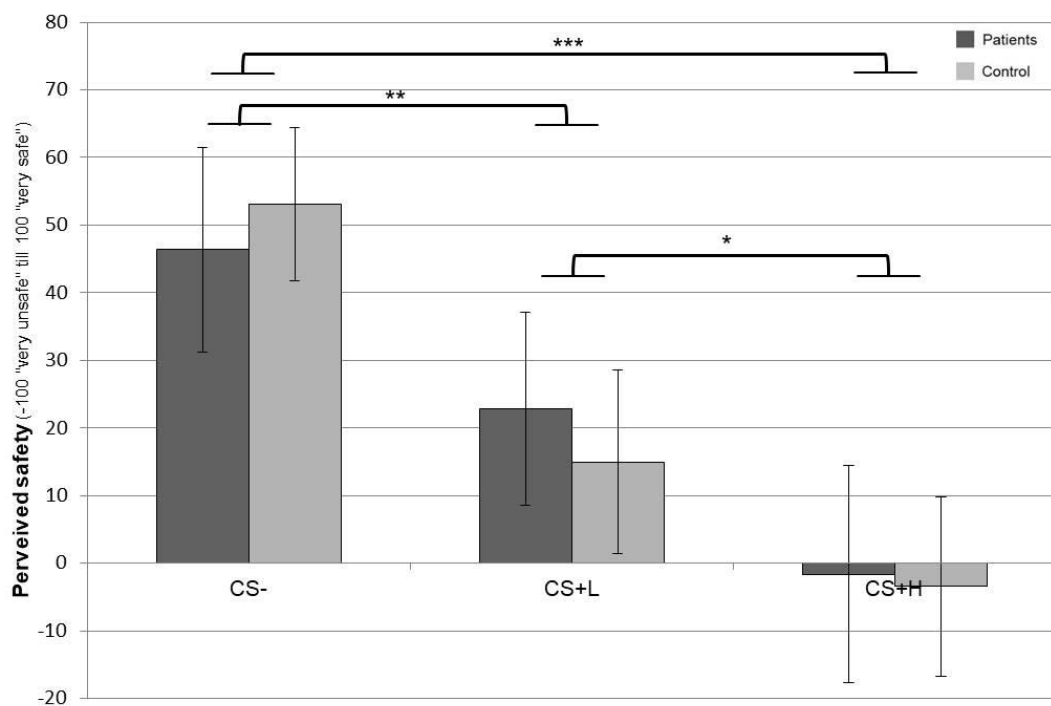


Fig. 4. Perceived safety ratings ($M \pm SE$) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group. Patients: CS-: $M = 46.35$, $SD = 69.18$, $SE = 15.10$; CS+L: $M = 22.81$, $SD = 65.66$, $SE = 14.33$; CS+H: $M = -1.65$, $SD = 73.68$, $SE = 16.08$; Control group: CS-: $M = 53.14$, $SD = 51.99$, $SE = 11.35$; CS+L: $M = 14.93$, $SD = 62.29$, $SE = 13.59$; CS+H: $M = -3.47$, $SD = 60.55$, $SE = 13.21$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

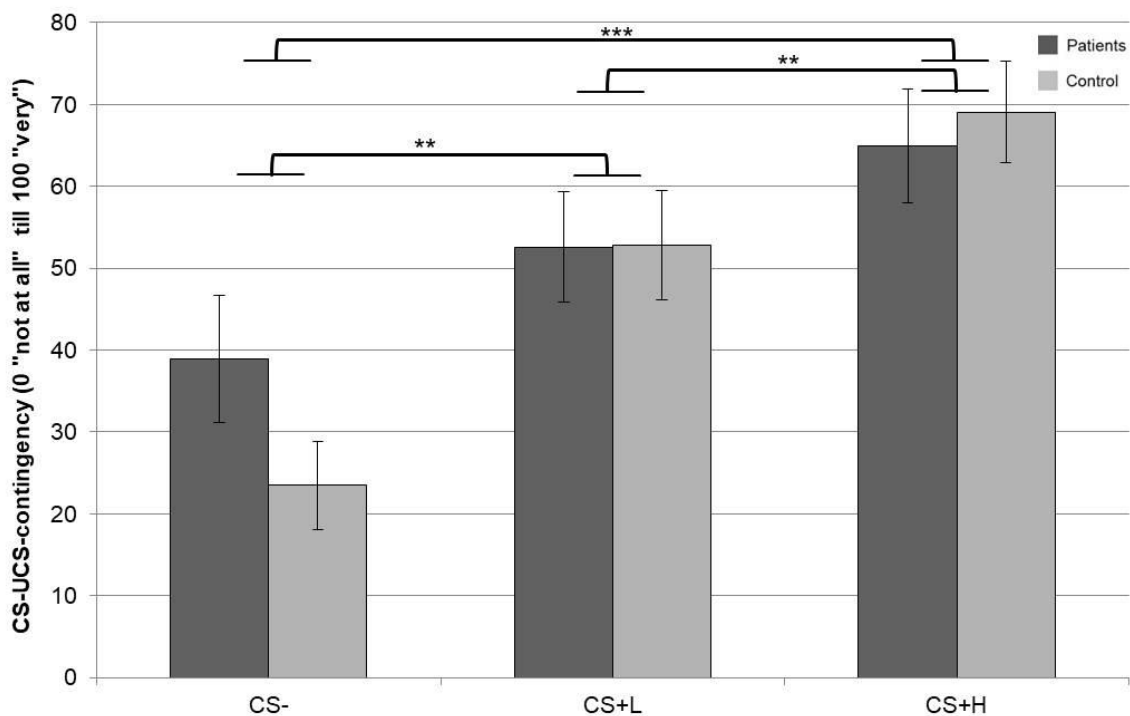


Fig. 5. CS-UCS-contingency ratings ($M \pm SE$) after classical conditioning separately for each CS type and separately for patients and the control group. Patients: CS-: $M = 38.93$, $SD = 35.78$, $SE = 7.81$; CS+L: $M = 52.59$, $SD = 31.09$, $SE = 6.78$; CS+H: $M = 64.95$, $SD = 32.07$, $SE = 7.00$; Control group: CS-: $M = 23.46$, $SD = 24.64$, $SE = 5.38$; CS+L: $M = 52.82$, $SD = 30.53$, $SE = 6.66$; CS+H: $M = 69.05$, $SD = 28.38$, $SE = 6.19$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

4.3.1.2 Associations between CS ratings (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and FAM-related variables

Table 2, 3 and 4 show Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the different ratings after classical conditioning (valence, perceived safety and CS-UCS-contingency) and depressiveness ($M = 9.71$, $SD = 6.91$), dispositional pain anxiety ($M = 32.29$, $SD = 15.20$), dispositional catastrophizing ($M = 18.52$, $SD = 9.54$) and situational catastrophizing before ($M = 2.71$, $SD = 2.39$) and after ($M = 4.57$, $SD = 2.93$) classical conditioning for the patients. Table 2 shows the associations with the CS- ratings, Table 3 with the CS+L ratings and Table 4 with the CS+H ratings. For CS- the perceived safety rating was negatively correlated with situational

catastrophizing before classical conditioning. For CS+L the valence was positively correlated with dispositional catastrophizing. For CS+H there were positive correlations between valence and dispositional catastrophizing, CS-UCS-contingency and pain anxiety as well as between CS-UCS-contingency and dispositional catastrophizing. All other correlations did not reach significance.

Table 2

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **patient group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.266	.244	.043	.854	.397	.373
Pain anxiety (PASS-20)	.341	.522	.050	> 1	.201	.382
Dispositional catastrophizing (PCS)	.413	.313	-.159	> 1	.245	.568
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	.332	.426	-.556*	.044	.336	.544
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	.295	.389	-.480	.111	.311	.510

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 3

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **patient group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.183	.855	-.172	.456	.255	.264
Pain anxiety (PASS-20)	.409	.264	-.274	.459	.471	.124
Dispositional catastrophizing (PCS)	.577*	.031	-.400	.289	.527	.071
Situational catastrophizing before classical conditioning	.201	> 1	-.547	.051	.449	.124
Situational catastrophizing after classical conditioning	.084	.716	-.280	.658	.257	.520

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 4

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **patient group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.182	.431	-.109	.639	.311	.170
Pain anxiety (PASS-20)	.504	.080	-.346	.250	.644**	.007
Dispositional catastrophizing (PCS)	.668**	.005	-.412	.190	.675**	.004
Situational catastrophizing before classical conditioning	.482	.081	-.440	.229	.476	.058
Situational catastrophizing after classical conditioning	.399	.146	-.416	.244	.503	.060

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 5, 6 and 7 show Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the different ratings after classical conditioning (valence, perceived safety and CS-UCS-contingency) and depressiveness ($M = 8.48$, $SD = 5.05$), dispositional pain anxiety ($M = 26.81$, $SD = 12.35$), dispositional catastrophizing ($M = 14.90$, $SD = 7.02$) and situational catastrophizing before ($M = 2.24$, $SD = 2.30$) and after ($M = 3.10$, $SD = 2.41$) classical conditioning for the control group. Table 5 shows the associations with the CS- ratings, Table 6 with the CS+L ratings and Table 7 with the CS+H ratings. All correlations were not significant.

Table 5

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **control group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.332	.708	.031	> 1	.441	.226
Pain anxiety (PASS-20)	.016	.946	.310	.858	-.367	.407
Dispositional catastrophizing (PCS)	-.168	> 1	.006	.980	-.272	.700
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	-.105	> 1	-.082	> 1	.077	.739
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	-.168	> 1	-.166	> 1	.212	.711

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 6

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **control group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.071	> 1	.291	.801	.008	.974
Pain anxiety (PASS-20)	.297	.955	-.294	.978	.329	.727
Dispositional catastrophizing (PCS)	.128	> 1	-.221	> 1	-.175	> 1
Situational catastrophizing before classical conditioning	.128	> 1	-.066	> 1	-.027	> 1
Situational catastrophizing after classical conditioning	-.043	.854	-.039	.867	.020	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhinra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 7

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) in the **control group**.

	Valence		Perceived safety		CS-UCS-contingency	
	r	p	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	-.212	> 1	.425	.220	-.351	.473
Pain anxiety (PASS-20)	.324	.760	-.277	.450	.024	.918
Dispositional catastrophizing (PCS)	.131	> 1	-.087	.706	-.142	> 1
Situational catastrophizing before classical conditioning	.275	.914	-.427	.266	.310	.516
Situational catastrophizing after classical conditioning	.091	.694	-.379	.271	.378	.458

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhinra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

For patients regression analyses of valence of CS+H ($R^2 = .512$, corrected $R^2 = .349$; $F(5,15) = 3.15$, $p = .039$), perceived safety of CS- ($R^2 = .570$, corrected $R^2 = .427$; $F(5,15) = 3.98$, $p = .017$) and CS-UCS-contingency of CS+H ($R^2 = .558$, corrected $R^2 = .411$; $F(5,15) = 3.79$, $p = .020$) with depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after classical conditioning as predictors reached significance. The models for the prediction of valence of CS- ($R^2 = .198$, corrected $R^2 = -.069$; $F(5,15) = 0.74$, $p = .605$), of valence of CS+L ($R^2 = .377$, corrected $R^2 = .169$; $F(5,15) = 1.81$, $p = .170$), of perceived safety of CS+L ($R^2 = .360$, corrected $R^2 = .146$; $F(5,15) = 1.69$, $p = .199$), of perceived safety of CS+H ($R^2 = .321$, corrected $R^2 = .094$; $F(5,15) = 1.42$, $p = .275$), of CS-UCS-contingency of CS- ($R^2 = .193$, corrected $R^2 = -.076$; $F(5,15) = 0.72$, $p = .620$) and of CS-UCS-contingency of CS+L ($R^2 = .347$, corrected $R^2 = .129$; $F(5,15) = 1.59$, $p = .222$) were not significant. Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding p -values are shown in Table 8 (prediction of CS- ratings), 9 (prediction of CS+L ratings) and 10 (prediction of CS+H ratings): After Holm-Bonferroni correction none of the predictors reached significance.

Table 8

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **patient group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.012	.056	> 1	4.397	.439	.251	1.624	.314	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	0.002	.019	.961	1.239	.272	.705	-0.296	-.126	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.047	.295	> 1	-0.451	-.062	.831	0.493	.131	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	0.071	.111	> 1	-19.288	-.666	.070	1.489	.100	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	0.032	.060	> 1	-7.772	-.329	.497	1.109	.091	.773

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 9

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **patient group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.013	.060	> 1	1.636	.172	> 1	-0.331	-.074	.789
Pain anxiety (PASS-20)	-0.012	-.119	> 1	0.240	.055	.875	0.340	.166	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.121	.755	.225	-1.830	-.266	> 1	1.025	.315	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	-0.002	-.003	.991	-16.702	-.608	.276	4.433	.341	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	-0.126	-.240	> 1	2.760	.123	> 1	-1.293	-.122	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 10

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **patient group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	-0.083	-.234	.993	3.282	.308	> 1	-0.686	-.148	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	0.009	.058	.850	-0.912	-.188	> 1	0.775	.367	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	0.141	.550	.459	-0.945	-.122	.739	0.951	.283	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	0.277	.270	> 1	-9.865	-.320	> 1	1.489	.111	.655
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	0.057	.068	> 1	-5.919	-.235	> 1	2.698	.246	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

For the control group none of the regression analyses reached significance (prediction of valence: CS- [$R^2 = .147$, corrected $R^2 = -.137$; $F(5,15) = 0.52$, $p = .759$], CS+L [$R^2 = .124$, corrected $R^2 = -.168$; $F(5,15) = 0.43$, $p = .824$], CS+H [$R^2 = .206$, corrected $R^2 = -.059$; $F(5,15) = 0.78$, $p = .581$]; prediction of perceived safety: CS- [$R^2 = .147$, corrected $R^2 = -.138$; $F(5,15) = 0.52$, $p = .760$], CS+L [$R^2 = .160$, corrected $R^2 = -.120$; $F(5,15) = 0.57$, $p = .721$], CS+H [$R^2 = .404$, corrected $R^2 = .205$; $F(5,15) = 2.03$, $p = .132$]; prediction of CS-UCS-contingency: CS- [$R^2 = .384$, corrected $R^2 = .179$; $F(5,15) = 1.87$, $p = .160$], CS+L [$R^2 = .298$, corrected $R^2 = .064$; $F(5,15) = 1.27$, $p = .326$], CS+H [$R^2 = .324$, corrected $R^2 = .099$; $F(5,15) = 1.44$, $p = .267$]). Regression coefficients B , standardized coefficients β and corresponding p -values are shown in Table 11 (prediction of CS- ratings), 12 (prediction of CS+L ratings) and 13 (prediction of CS+H ratings): After Holm-Bonferroni correction none of the predictors reached significance.

Table 11

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS- ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **control group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-Contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.067	.298	> 1	0.153	.015	> 1	2.173	.445	.246
Pain anxiety (PASS-20)	0.011	.118	> 1	1.719	.408	.878	-0.546	-.274	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.028	-.174	> 1	-1.346	-.182	> 1	-0.321	-.091	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	0.036	.073	.849	-0.429	-.019	.961	-0.041	-.004	.991
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	-0.070	-.148	> 1	-2.519	-.117	> 1	3.022	.295	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 12

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+L ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **control group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.024	.091	> 1	3.214	.260	> 1	-0.067	-.011	.961
Pain anxiety (PASS-20)	0.029	.275	> 1	-1.291	-.256	> 1	1.531	.619	.156
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.007	-.040	.894	-0.456	-.051	> 1	-2.099	-.483	.344
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	0.145	.254	> 1	1.705	.063	> 1	-2.498	-.188	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	-0.114	-.208	> 1	-1.050	-.041	.914	3.046	.240	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 13

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **CS+H ratings** (valence, perceived safety & CS-UCS-contingency) in the **control group**.

	Valence			Perceived safety			CS-UCS-contingency		
	B	β	p	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	-0.067	-.188	> 1	4.549	.379	.419	-1.921	-.342	.689
Pain anxiety (PASS-20)	0.045	.306	> 1	-1.593	-.325	.784	0.383	.167	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.036	-.142	.620	2.168	.251	.946	-1.496	-.370	.687
Situational catastrophizing <i>before</i> classical conditioning	0.293	.374	> 1	-6.880	-.261	.844	1.452	.118	.732
Situational catastrophizing <i>after</i> classical conditioning	-0.143	-.191	> 1	-4.204	-.167	.597	3.475	.295	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

4.3.2 Operant conditioning phase (second block) and corresponding transfer phase

4.3.2.1 Flight/avoidance-contingency

Figure 6 shows the mean flight/avoidance-contingency ratings for CS+L/CS+H after the second block of the operant conditioning phase separately for the patient and the control group. A 2 (movement direction: low probable, high probable) $\times$ 2 (CS type: CS+L, CS+H) $\times$ 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVA revealed no significant effects (main effects: movement direction [$F(1,40) = 1.57, p = .217$], CS type [$F(1,40) = 3.38, p = .073$], group [$F(1,40) = 0.15, p = .699$]; interactions: CS type $\times$ group [$F(1,40) = 2.22, p = .144$], movement direction $\times$ group [$F(1,40) = 2.43, p = .127$], CS type $\times$ movement direction [$F(1,40) = 1.66, p = .205$], CS type $\times$ movement direction $\times$ group [$F(1,40) = 3.60, p = .065$]).

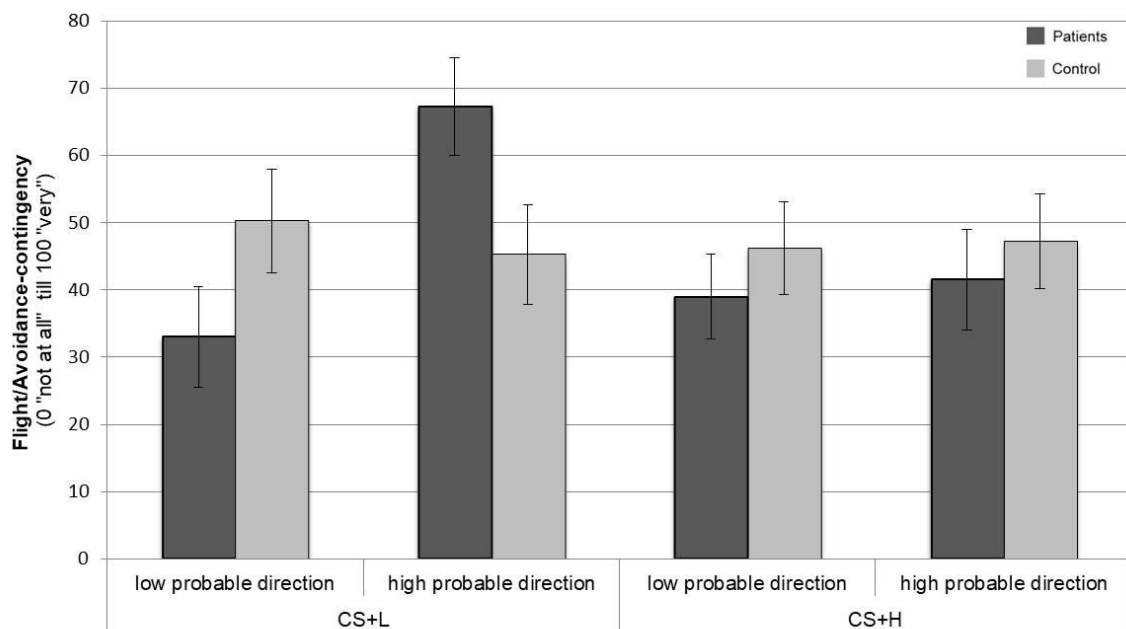


Fig. 6. Flight/Avoidance-contingency ratings ($M \pm SE$) after the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group. Patients: CS+L/low prob.: $M = 32.99, SD = 34.45, SE = 7.52$; CS+L/high prob.: $M = 67.21, SD = 33.36, SE = 7.28$; CS+H/low prob.: $M = 38.98, SD = 28.83, SE = 6.29$; CS+H/high prob.: $M = 41.54, SD = 34.34, SE = 7.49$. Control group: CS+L/low prob.: $M = 50.27, SD = 35.25, SE = 7.69$; CS+L/high prob.: $M = 45.24, SD = 34.02, SE = 7.42$; CS+H/low prob.: $M = 46.21, SD = 31.41, SE = 6.85$; CS+H/high prob.: $M = 47.24, SD = 32.42, SE = 7.07$. True flight/avoidance contingencies: Low probable direction = 30%, high probable direction = 70%.

Figure 7 shows the mean flight/avoidance-contingency ratings for CS+L/CS+H after the transfer phase separately for the patient and the control group. A 2 (movement direction: low probable, high probable) x 2 (CS type: CS+L, CS+H) x 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVA revealed a significant CS type x movement direction x group interaction ($F(1,76) = 7.78, p = .008$) and a significant main effect of movement direction ($F(1,40) = 7.25, p = .010$). All other effects were not significant (main effects: CS type [$F(1,40) = 1.14, p = .292$], group [$F(1,40) = 0.01, p = .919$]; interactions: CS type x group [$F(1,40) = 0.42, p = .522$], movement direction x group [$F(1,40) = 0.65, p = .423$], CS type x movement direction [$F(1,40) = 0.01, p = .915$]).

To further analyze the CS type x movement direction x group interaction post-hoc ANOVAs and *t*-tests were run. Although some two-way interactions in the post-hoc ANOVAs became significant (for the control group the CS type x movement interaction [$F(1,20) = 5.86, p = .025$]; for CS+L the movement direction x group interaction [$F(1,40) = 5.40, p = .025$]; for the high probable movement direction the CS type x group interaction [$F(1,40) = 7.89, p = .008$]; for the low probable movement direction the CS type x group interaction [$F(1,40) = 5.07, p = .030$]; all other interaction effects were not significant [all *F*s < 2.80, all *p*s > .110]), only one post-hoc *t*-test revealed a significant difference after Holm-Bonferroni correction: Patients estimated the CS+L flight/avoidance contingency to be higher for high than for low probable movements ($t(20) = -3.75, p = .005$; all other *t*s < 2.34, all other *p*s > .118).

Post-hoc *t*-tests for the main effect of movement direction revealed no significant differences (low vs. high probable movement direction for CS+L: $t(41) = -1.93, p = .060$; low vs. high probable movement direction for CS+H: $t(41) = -2.21, p = .065$).

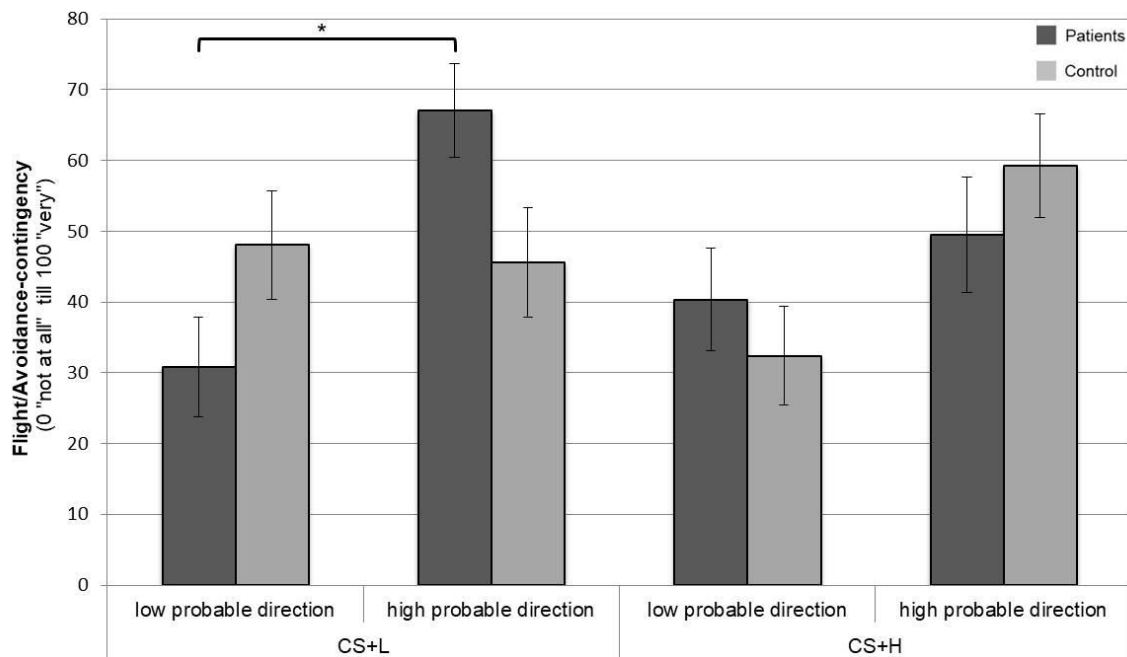


Fig. 7. Flight/Avoidance-contingency ratings ($M \pm SE$) after the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group. Patients: CS+L/low prob.: $M = 30.80$, $SD = 32.16$, $SE = 7.02$; CS+L/high prob.: $M = 67.06$, $SD = 30.10$, $SE = 6.57$; CS+H/low prob.: $M = 40.31$, $SD = 33.25$, $SE = 7.26$; CS+H/high prob.: $M = 49.50$, $SD = 37.19$, $SE = 8.12$. Control group: CS+L/low prob.: $M = 48.01$, $SD = 35.12$, $SE = 7.66$; CS+L/high prob.: $M = 45.60$, $SD = 35.66$, $SE = 7.78$; CS+H/low prob.: $M = 32.39$, $SD = 31.90$, $SE = 6.96$; CS+H/high prob.: $M = 59.25$, $SD = 33.70$, $SE = 7.35$. Significance according to post-hoc t -tests, $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction. True flight/avoidance contingencies: Low probable direction = 30%, high probable direction = 70%.

4.3.2.2 Absolute frequency of low/high probable direction movements

Figure 8 shows the absolute frequency of low/high probable direction movements for CS+L/CS+H in the second block of the operant conditioning phase separately for the patient and the control group. A 2 (movement direction: low probable, high probable) $\times$ 2 (CS type: CS+L, CS+H) $\times$ 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVA revealed no significant effects (main effects: movement direction [$F(1,40) = 0.64$, $p = .428$], CS type [$F(1,40) = 0.54$, $p = .467$], group [$F(1,40) = 1.03$, $p = .315$]; interactions: CS type $\times$ group [$F(1,40) = 0.06$, $p = .808$], movement direction $\times$ group [$F(1,40) = 0.24$, $p = .625$], CS type $\times$ movement direction [$F(1,40) = 1.26$, $p = .269$], CS type $\times$ movement direction $\times$ group [$F(1,40) = 0.77$, $p = .385$]).

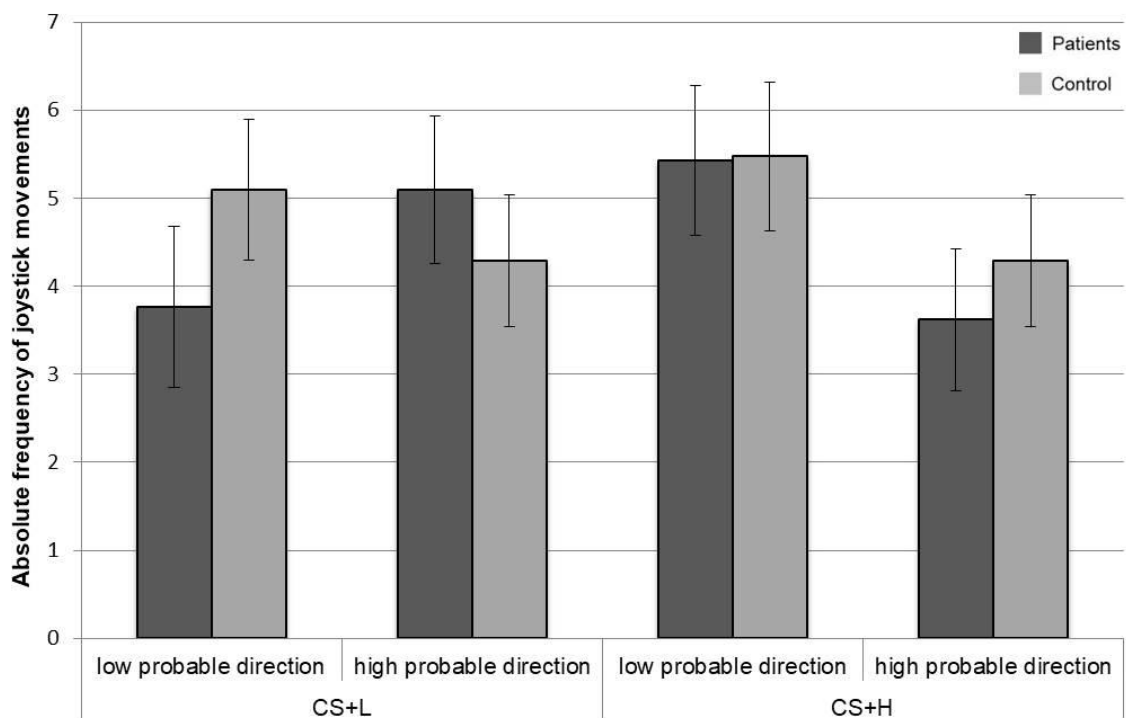


Fig. 8. Absolute frequency of low/high probable direction movements ($M \pm SE$) in the second block of the operant conditioning phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group. Patients: CS+L/low prob.: $M = 3.76$, $SD = 4.19$, $SE = 0.92$; CS+L/high prob.: $M = 5.10$, $SD = 3.83$, $SE = 0.84$; CS+H/low prob.: $M = 5.43$, $SD = 3.89$, $SE = 0.85$; CS+H/high prob.: $M = 3.62$, $SD = 3.71$, $SE = 0.81$. Control group: CS+L/low prob.: $M = 5.10$, $SD = 3.69$, $SE = 0.80$; CS+L/high prob.: $M = 4.29$, $SD = 3.42$, $SE = 0.75$; CS+H/low prob.: $M = 5.48$, $SD = 3.87$, $SE = 0.84$; CS+H/high prob.: $M = 4.29$, $SD = 3.42$, $SE = 0.75$.

Figure 9 shows the absolute frequency of low/high probable direction movements for CS+L/CS+H in the transfer phase separately for the patient and the control group. A 2 (movement direction: low probable, high probable) $\times$ 2 (CS type: CS+L, CS+H) $\times$ 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVA revealed a significant CS type $\times$ movement direction $\times$ group interaction ($F(1,76) = 4.78$, $p = .035$). All other effects were not significant (main effects: movement direction [$F(1,40) = 1.80$, $p = .187$], CS type [$F(1,40) = 0.08$, $p = .780$], group [$F(1,40) = 0.05$, $p = .820$]; interactions: CS type $\times$ group [$F(1,40) = 1.27$, $p = .267$], movement direction $\times$ group [$F(1,40) = 0.20$, $p = .657$], CS type $\times$ movement direction [$F(1,40) = 0.68$, $p = .415$]).

To further analyze the interaction post-hoc ANOVAs and *t*-test were run. For the high probable movement direction the CS type x group interaction ($F(1,40) = 8.26, p = .006$) reached significance, but after Holm-Bonferroni correction none of the post-hoc *t*-tests were significant (all *ts* < 2.14, all *ps* > .122). All other post-hoc analyzed interaction effects were also not significant (all *Fs* < 3.22, all *ps* > .085).

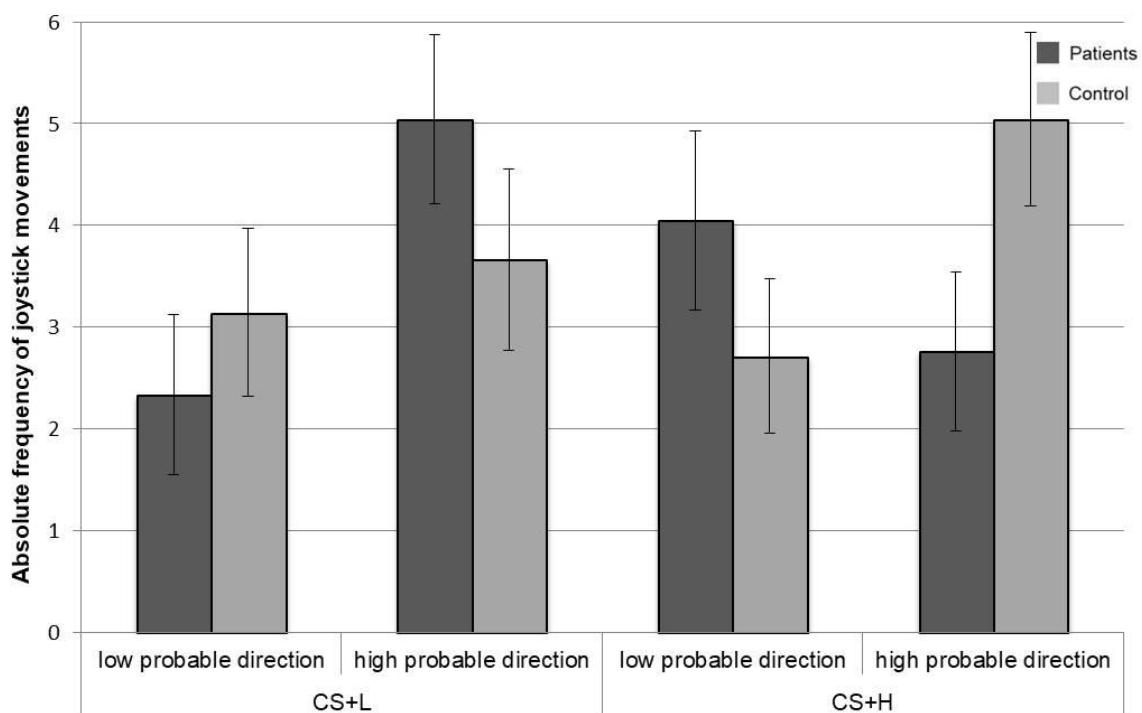


Fig. 9. Absolute frequency of low/high probable direction movements (*M* ± *SE*) in the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patients and the control group. Patients: CS+L/low prob.: *M* = 2.33, *SD* = 3.60, *SE* = 0.78; CS+L/high prob.: *M* = 5.05, *SD* = 3.81, *SE* = 0.83; CS+H/low prob.: *M* = 4.05, *SD* = 4.03, *SE* = 0.88; CS+H/high prob.: *M* = 2.76, *SD* = 3.59, *SE* = 0.78. Control group: CS+L/low prob.: *M* = 3.14, *SD* = 3.79, *SE* = 0.83; CS+L/high prob.: *M* = 3.67, *SD* = 4.08, *SE* = 0.89; CS+H/low prob.: *M* = 2.71, *SD* = 3.48, *SE* = 0.76; CS+H/high prob.: *M* = 5.05, *SD* = 3.90, *SE* = 0.85.

Table 14 shows Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected *p*-values for the associations between the absolute frequency of high probable direction movements and depressiveness (*M* = 9.71, *SD* = 6.91), dispositional pain anxiety (*M* = 32.29, *SD* = 15.20), dispositional

catastrophizing ($M = 18.52$, $SD = 9.54$) and situational catastrophizing before ($M = 3.81$, $SD = 2.34$) and after ($M = 4.33$, $SD = 2.44$) the transfer phase separately for CS+L and CS+H for the patients. Table 15 shows Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the absolute frequency of high probable direction movements and depressiveness ($M = 8.48$, $SD = 5.05$), dispositional pain anxiety ($M = 26.81$, $SD = 12.35$), dispositional catastrophizing ($M = 14.90$, $SD = 7.02$) and situational catastrophizing before ($M = 2.24$, $SD = 1.61$) and after ($M = 2.43$, $SD = 2.23$) the transfer phase separately for CS+L and CS+H for the control group. None of the correlations reached significance.

Table 14

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **absolute frequency of high probable direction movements** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the **patient group**.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.122	> 1	-.217	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	.021	> 1	-.005	.982
Dispositional catastrophizing (PCS)	-.013	.955	.221	> 1
Situational catastrophizing before transfer phase	.080	> 1	-.149	> 1
Situational catastrophizing after transfer phase	-.029	> 1	.124	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 15

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **absolute frequency of high probable direction movements** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the **control group**.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.207	.734	.004	.987
Pain anxiety (PASS-20)	-.171	.458	-.079	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	-.219	> 1	-.202	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	-.223	> 1	.141	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	-.314	.829	-.014	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Regression analyses for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements for the patients for CS+L ($R^2 = .038$, corrected $R^2 = -.283$; $F(5,15) = 0.12$, $p = .987$) and CS+H ($R^2 = .268$, corrected $R^2 = .024$; $F(5,15) = 1.10$, $p = .402$) and for the control group for CS+L ($R^2 = .181$, corrected $R^2 = -.092$; $F(5,15) = 0.66$, $p = .657$) and CS+H ($R^2 = .095$, corrected $R^2 = -.207$; $F(5,15) = 0.32$, $p = .896$) were not significant. The regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values are shown in Table 16 for the patients and in Table 17 for the control group. None of the predictors reached significance.

Table 16

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **absolute frequency of high probable direction movements** separately for CS+L and CS+H in the **patient group**.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.091	.165	> 1	-0.160	-.307	.780
Pain anxiety (PASS-20)	-0.015	-.060	> 1	-0.044	-.188	.642
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.008	-.019	.966	0.182	.483	.915
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	0.278	.170	> 1	-0.574	-.374	> 1
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	-0.269	-.172	> 1	0.449	.304	.722

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 17

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **absolute frequency of high probable direction movements** separately for CS+L and CS+H in the **control group**.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	0.165	.204	> 1	-0.063	-.082	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	-0.019	-.059	.836	0.028	.088	.768
Dispositional catastrophizing (PCS)	-0.084	-.144	> 1	-0.130	-.234	> 1
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	-0.214	-.084	> 1	0.878	.362	> 1
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	-0.456	-.249	> 1	-0.490	-.280	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

4.3.2.3 RT

A 2 (CS type: CS+L, CS+H) x 2 (group: patient, control) repeated measures ANOVA revealed no significant effects in the second block of the operant conditioning phase (main effects: CS type [$F(1,39) = 1.77, p = .192$], group [$F(1,39) = 0.21, p = .646$]; interaction: CS type x group [$F(1,39) = 0.34, p = .560$]; left part of Figure 10).

In the transfer phase (right part of Figure 10) the main effect of CS type ($F(1,33) = 16.07, p < .001$) reached significance indicating that participants needed longer to react to CS+L ($M = 3458.06, SD = 1376.82$) than to CS+H ($M = 3290.39, SD = 1147.74$). All other effects were not significant (main effect group [$F(1,33) = 0.65, p = .425$]; interaction: CS type x group [$F(1,33) = 0.01, p = .939$]).

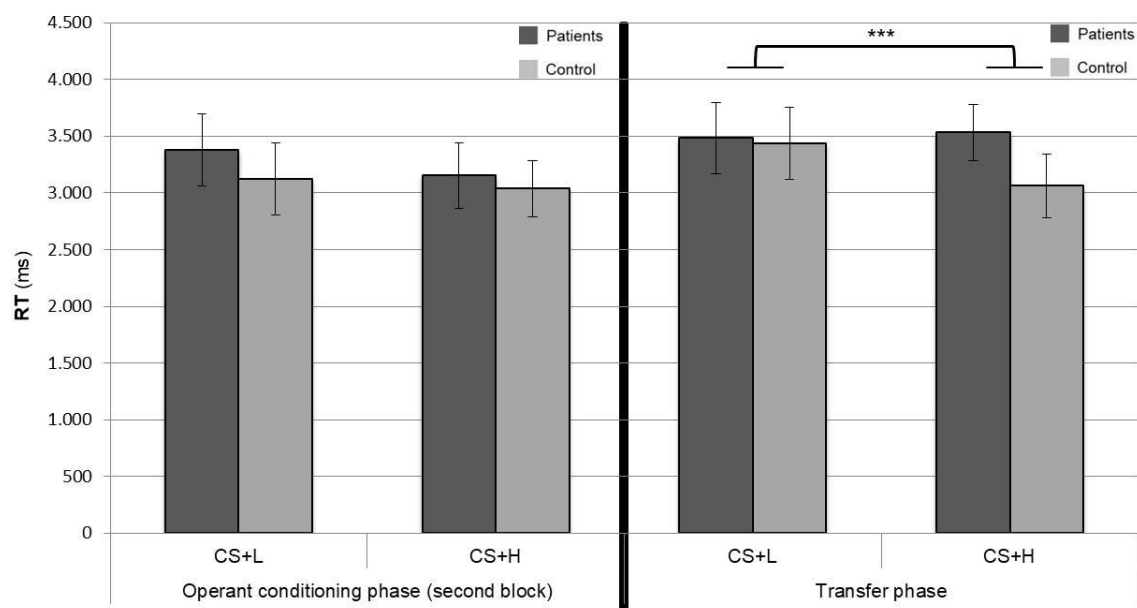


Fig. 10. RT ($M \pm SE$) in the second block of the operant conditioning phase and in the transfer phase separately for CS+L/CS+H and separately for the patient group and the control group. Operant conditioning phase in the patient group: CS+L ($N = 20$): $M = 3379.03, SD = 1426.75, SE = 319.03$, CS+H ($N = 20$): $M = 3151.97, SD = 1306.25, SE = 292.09$; Operant conditioning phase in the control group: CS+L ($N = 21$): $M = 3123.95, SD = 1455.59, SE = 317.64$, CS+H ($N = 21$): $M = 3036.07, SD = 1146.40, SE = 250.16$; Transfer phase in the patient group: CS+L ($N = 20$): $M = 3481.04, SD = 1410.82, SE = 315.47$, CS+H ($N = 18$): $M = 3532.47, SD = 1058.12, SE = 249.40$; Transfer phase in the control group: CS+L ($N = 19$): $M = 3433.87, SD = 1378.30, SE = 316.20$, CS+H ($N = 19$): $M = 3061.05, SD = 1209.57, SE = 277.49$; Different N due to missing values. $p^{***} < .001, p^{**} < .01, p^* < .05$.

Table 18 shows Pearson product-moment correlations and Holm-Bonferroni corrected p -values for the associations between the RT and depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after transfer phase separately for CS+L and CS+H for the patients. Table 19 shows the results for the control group. None of the correlations reached significance.

Table 18

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **RT** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the **patient group**.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	-.036	> 1	.291	.965
Pain anxiety (PASS-20)	.074	> 1	.349	.777
Dispositional catastrophizing (PCS)	.110	> 1	.238	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	-.051	> 1	.137	.589
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	.007	.978	.165	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhirga, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 20$ & CS+H: $N = 18$ (due to missing values). $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 19

Pearson product-moment correlation coefficients (r) and Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the relationships between the **RT** and potential associated variables (depressiveness, pain anxiety, dispositional/situational catastrophizing) separately for CS+L and CS+H in the transfer phase for the **control group**.

	CS+L		CS+H	
	r	p	r	p
Depressiveness (ADS-K)	.356	.671	.302	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	-.002	.993	.035	.888
Dispositional catastrophizing (PCS)	-.145	> 1	-.100	> 1
Situational catastrophizing <i>before</i> transfer phase	-.033	> 1	-.211	> 1
Situational catastrophizing <i>after</i> transfer phase	.101	> 1	-.049	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 19$ & CS+H: $N = 19$ (due to missing values). $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Regression analyzes for the patients to predict RT for CS+L ($R^2 = .024$, corrected $R^2 = -.325$; $F(5,14) = 0.07$, $p = .996$) and CS+H ($R^2 = .180$, corrected $R^2 = -.162$; $F(5,12) = 0.53$, $p = .752$) and for the control group to predict RT for CS+L ($R^2 = .208$, corrected $R^2 = -.096$; $F(5,13) = 0.68$, $p = .643$) and CS+H ($R^2 = .221$, corrected $R^2 = -.079$; $F(5,13) = 0.74$, $p = .609$) were not significant. The regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values are shown in Table 20 for the patients and in Table 21 for the control group. None of the predictors reached significance.

Table 20

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **RT** separately for CS+L and CS+H in the **patient group**.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	-17.520	-.087	> 1	26.640	.170	> 1
Pain anxiety (PASS-20)	3.064	.034	.947	35.951	.540	> 1
Dispositional catastrophizing (PCS)	18.442	.127	> 1	-36.553	-.351	> 1
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	-54.867	-.074	> 1	-42.635	-.099	.814
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	20.075	.030	> 1	98.709	.236	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 20$ & CS+H: $N = 18$ (due to missing values). $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

Table 21

Regression coefficients B , standardized coefficients β and the corresponding Holm-Bonferroni corrected p -values (values > 1 are noted as > 1) for the prediction of the **RT** separately for CS+L and CS+H in the **control group**.

	CS+L			CS+H		
	B	β	p	B	β	p
Depressiveness (ADS-K)	108.378	.399	.767	95.725	.386	.829
Pain anxiety (PASS-20)	3.911	.037	.904	1.352	.014	.964
Dispositional catastrophizing (PCS)	-20.692	-.110	> 1	-9.051	-.055	> 1
Situational catastrophizing <i>before transfer phase</i>	-337.024	-.406	> 1	-392.609	-.539	.745
Situational catastrophizing <i>after transfer phase</i>	217.606	.366	> 1	166.390	.319	> 1

Note. ADS-K: Allgemeine Depressions Skala Kurzform (Hautzinger & Bailer, 1993; Radloff, 1977); PASS-20: Pain Anxiety Symptoms Scale (Kreddig et al., 2015; McCracken & Dhingra, 2002); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Meyer et al., 2008; Sullivan et al., 1995); situational catastrophizing was measured via modified PCS items. CS+L: $N = 19$ & CS+H: $N = 19$ (due to missing values). $p^{***} < .001$, $p^{**} < .01$, $p^* < .05$ after Holm-Bonferroni correction.

4.3.2.4 *Avoidance behavior vs. flight behavior in the transfer phase*

Data of $N = 21$ patients and $N = 20$ participants in the control group were analyzed. 15 patients (71.4%) and 12 participants of the control group (57.1%) showed flight behavior ($RT \geq 3000$ ms, i.e. reaction during UCS presentation) in more than 50% of the cases. 6 patients (28.6%) and 8 participants of the control group (38.1%) showed avoidance behavior ($RT < 3000$ ms, i.e. reaction during CS presentation) in more than 50% of the cases. The difference between the patient and the control group was not significant ($\chi^2(1) = 0.20, p = .659$).

4.4 Discussion

Mechanisms of pain-related classical conditioning (intero-interoceptive) and operant conditioning (flight/avoidance learning and behavior) were analyzed in a sample of non-specific back pain patients and a matched healthy control group. Furthermore, the associations between and the predictive validity of the FAM-related variables depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional and situational catastrophizing with the experimental outcome measures were examined.

4.4.1 Classical conditioning phase

4.4.1.1 *Pain-related fear and perceived CS-UCS-contingencies*

In the patient as well as in the control group CS+H was associated with higher unpleasantness, lower perceived safety and higher CS-UCS-contingency than CS+L and CS-. Further, CS+L was associated with higher unpleasantness, lower perceived safety and higher CS-UCS-contingency than CS-. These results imply that differential conditioning of pain-related fear was generally successful in the control as well as the patient group. Moreover, there was no difference in the ability of both groups with regard to contingency learning. This result is not in line with that of Jenewein and colleagues (2013) who found differences between

healthy women and women suffering from rheumatoid arthritis or fibromyalgia in their ability to learn CS-UCS-contingencies. However, our result corresponds well with the finding of Meulders, Jans and colleagues (2015) that healthy women and women suffering from fibromyalgia perceived the CS-UCS-contingency to be higher for CS+ than for CS-. This correspondence is particularly remarkable since even the methodological approach of the present study and the one by Meulders, Jans and colleagues (2015) differ considerably (e.g. a probabilistic CS+ contingency of 80% was used in the present study).

Furthermore, it is interesting that not just pain-related fear (valence & perceived safety) was higher for CS+H when compared to CS+L but that – despite true contingencies being identical (80%) – also the perceived CS-UCS-contingencies were rated higher for CS+H than for CS+L. Nevertheless, a closer look at the mean perceived CS-UCS-contingencies shows that this result is due to a more accurate estimation rather than an overestimation of perceived CS-UCS-contingency for CS+H (patients: 64.95%, control group: 69.05%) when compared with that of CS+L (patients: 52.59%, control group: 52.82%). It is remarkable that higher pain intensities not only led to higher pain-related fear but seem also to shape perceived CS-UCS-contingencies both in patients as well as in the control group. These results resemble those found in students (see Emmelmann et al., 2017a) and, therefore, suggest that the differences found in the perception of CS-UCS-contingencies are reliably shaped by the anticipated pain intensity.

4.4.1.2 FAM-related variables

The analyses of potential relationships between the CS ratings after classical conditioning and FAM-related variables revealed some significant associations only for the patients. Patients higher in situational catastrophizing before classical conditioning reported to feel less safe in the presence of the CS- although this cue can be interpreted as a safety cue. Further, patients higher in dispositional catastrophizing reported the CS+L and the CS+H to be more unpleasant and perceived the CS-UCS-contingency of CS+H to be higher than patients catastrophizing less. Moreover, patients higher in dispositional pain anxiety also perceived the CS-UCS-contingency of CS+H to be higher than

patients being less anxious. In general results are in line with assumptions of the FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000; Vlaeyen & Linton, 2012) and the fact that there were only significant associations in the patient but not in the control group may lend support to the model's specificity.

Similarly, regression analyses for the prediction of CS ratings by FAM-related variables revealed only significant models in the patients: Depressiveness, dispositional pain anxiety, dispositional catastrophizing and situational catastrophizing before and after classical conditioning accounted for 51.2% (corrected $R^2 = .349$) of the variance in the valence rating of CS+H, for 57.0% (corrected $R^2 = .427$) of the variance in the perceived safety rating of CS- and for 55.8% (corrected $R^2 = .411$) of the variance in the perceived CS-UCS-contingency of CS+H. The analyses of the regression coefficients, however, showed that none of the predictors was significant on its own indicating that it needs the combination of the FAM-related variables to predict pain-related fear (valence & perceived safety) and perceived CS-UCS-contingency.

4.4.2 Operant conditioning and corresponding transfer phase

To analyze flight/avoidance learning and behavior we used the absolute frequency of low/high probable direction movements as well as the RT as behavioral measures and the flight/avoidance-contingency rating as a more cognitive measure of the awareness of the corresponding contingencies.

4.4.2.1 *Flight/avoidance contingency rating*

Only one significant result emerged in the transfer phase: patients but not healthy controls rated the flight/avoidance contingency for the CS+L higher for the high probable movement direction than for the low probable movement direction. That means that in the case of CS+L patients correctly recognized that the choice of the high probable movement direction was associated with a higher flight/avoidance success. Despite this finding, the flight/avoidance contingency learning in general, however, was not successful in both groups. Potentially, the

use of a probabilistic contingency of only 70% flight/avoidance success when choosing the high probable direction (see also 4.4.3 Limitations) has been too demanding for participants in the present study. Yet, students in our previous study (Emmelmann et al., 2017a) had been able to recognize the differences.

4.4.2.2 Movement direction and reaction time

With regards to the movement direction neither patients nor the control group chose the high probable movement direction more often than the low probable one. This is inconsistent with previous results in a student sample using the same paradigm (see Emmelmann et al., 2017a). Again, this unexpected result might be explained by the very demanding probabilistic flight/avoidance contingency.

For the RT there was a significant main effect of CS type in the transfer phase indicating that patients and healthy controls reacted faster to CS+H than to CS+L. This finding is in line with the results of our previous study (Emmelmann et al., 2017a) using a student sample and expands our knowledge regarding the role of pain intensity. Different pain intensities do not only impact on pain related fear and perceived contingency but also become evident in a behavioral measure such as RT.

4.4.2.3 FAM-related variables

Neither for patients nor for the control group emerged any significant correlation between FAM-related variables and absolute frequency of high probable movement or RT. Similarly, none of the regression analyses (and the corresponding regression coefficients) for the prediction of the absolute frequency of high probable direction movements and RT reached significance for either group. These findings are in line with the results of our previous study (Emmelmann et al., 2017a) using a student sample and the results of Dannecker and George (2009), who also could not show an association between the latency to start a pain induction task and pain-related anxiety as well as catastrophizing assessed by questionnaires.

4.4.2.4 *Flight and avoidance behavior*

71.4% of the patients and 57.1% of the participants in the control group showed flight behavior (i.e. reaction during UCS presentation) in more than 50% of the cases. 28.6% of the patients and 38.1% of the participants in the control group showed avoidance behavior (i.e. reaction during CS presentation) in more than 50% of the cases. Contrary to our expectations, the differences between the groups were not significant. Nevertheless, the results show that the new paradigm makes it possible to consider individual preferences with regard to flight and avoidance behavior.

4.4.3 **Limitations**

Two main limitations of the present study should be addressed: Firstly, the probabilistic flight/avoidance contingency (70:30) increases ecological validity, but seems to be very demanding for the patients as well as the control group. Therefore, results with regard to potential associations between flight/avoidance behavior and FAM-related variables have to be interpreted with caution. More information is needed on the impact of different contingencies (e.g. 75:25, 80:20, 85:15) on learning success in various samples. Secondly, the experimental design allows for avoidance and flight behavior, however, participants were not explicitly told that they could move the joystick before the UCS was presented. Therefore, some participants were possibly not identified as “avoiders” erroneously even if they would tend more to avoidance behavior. However, an explicit hint that it was possible to show avoidance and flight behavior would have restrained the ecological validity of the paradigm (see also Emmelmann et al., 2017a).

4.4.4 **Conclusion and outlook**

Whereas contingency learning in the classical conditioning phase (CS-UCS-contingency) was equally successful for patients with chronic non-specific back pain and matched healthy controls, contingency learning in the operant

conditioning phase (flight/avoidance contingency) was less successful. Presumably, the chosen flight/avoidance contingency was so demanding that it had not been learned by the present sample. However, the flight/avoidance contingency used in the present study had been learned successfully in another sample (Emmelmann et al., 2017a). Therefore, it is likely that the chosen flight/avoidance contingency rather than the whole paradigm needs further examination. Future studies using the paradigm with modified flight/avoidance contingencies could also investigate other chronic pain patients and, thereby, lead to additional insights about the mechanisms in the development and maintenance of chronic pain.

5 Gesamtdiskussion

Im Rahmen des Dissertationsprojektes wurde ein neues experimentelles Paradigma entwickelt, welches die Untersuchung von Prozessen der klassischen als auch der operanten Konditionierung im Rahmen eines Experimentes ermöglicht. Zur Erhöhung der ökologischen Validität werden intero-interozeptive klassische Konditionierung mit vibratorischen Stimuli als CS und schmerzhaften elektrischen Reizen als UCS genutzt, die Wahl von Flucht- als auch Vermeidungsverhalten ermöglicht, probabilistische Kontingenzen eingesetzt (CS-UCS-Kontingenz, Flucht-/Vermeidungskontingenz) und zwei verschiedene Schmerzintensitäten verwendet. Das Paradigma wurde zunächst an einer studentischen Stichprobe validiert (Studie 1) und anschließend in der Untersuchung von Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und einer gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) eingesetzt. Die Zusammenhänge zwischen Depressivität, dispositioneller schmerzbezogener Ängstlichkeit, dispositionellem und situativem Katastrophisieren und den experimentellen Maßen und der prädiktive Wert der FAM-assoziierten Variablen wurden zudem in beiden Studien analysiert.

5.1 Zusammenfassung und Diskussion der Befunde

5.1.1 Klassische Konditionierungsprozesse

In der klassischen Lernphase wurde der CS- niemals von einem elektrischen Reiz und die beiden CS+ in 80% der Fälle von einem niedrigintensiven schmerzhaften UCS (CS+L) bzw. einem hochintensiven schmerzhaften UCS (CS+H) gefolgt.

5.1.1.1 *Schmerzbezogene Furcht und wahrgenommene CS-UCS-Kontingenz*

Als Maße für die schmerzbezogene Furcht wurden die Valenz und die wahrgenommene Sicherheit getrennt nach CS Typ erfasst. Um darüber hinaus

ein eher kognitives Maß für den Lernerfolg zu erfassen, wurden die Probanden um die Einschätzung der jeweiligen CS-UCS-Kontingenz gebeten. Sowohl von den Studierenden als auch von den Patienten und der gesunden Kontrollgruppe wurde der CS+H unangenehmer, mit geringerer Sicherheit und höherer CS-UCS-Kontingenz bewertet als der CS+L und der CS-. Der CS+L wurde zudem unangenehmer, mit geringerer Sicherheit und höherer CS-UCS-Kontingenz bewertet als der CS-.

Die Befunde stehen im Einklang mit denen aus der Studie von Meulders und Kollegen (2011), im Rahmen derer gesunde Probanden die CS+ Joystick-Bewegungen (in der vorhersagbaren Bedingung) unangenehmer bewerteten und sie mit stärkerer Furcht und einer höheren Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz assoziierten als die CS- Bewegungen. Meulders, Jans und Kollegen (2015) konnten dies ebenfalls für eine Gruppe von Frauen mit Fibromyalgie und einer Vergleichsstichprobe mit gesunden Frauen zeigen. Die Befunde stehen jedoch im Gegensatz zu denen von Jenewein et al. (2013), die ebenfalls gesunde Frauen und Patientinnen mit Fibromyalgie sowie eine Stichprobe mit Patientinnen mit rheumatoider Arthritis untersuchten. Während sich alle gesunden Frauen über die CS-UCS-Kontingenz bewusst waren, waren es bei den Patientinnen mit rheumatoider Arthritis lediglich 86% und bei den Patientinnen mit Fibromyalgie nur 50%. Zudem unterschied sich das Ausmaß der schmerzbezogenen Furcht zwischen CS- und CS+ nur bei den gesunden Frauen und den Patientinnen mit rheumatoider Arthritis, nicht jedoch bei den Patientinnen mit Fibromyalgie. Es muss angemerkt werden, dass Jenewein et al. (2013) geometrische Figuren auf einem Bildschirm als CS, schmerzhaftes Hitzereize als UCS und ein Konditionierungsparadigma mit zeitlicher Verzögerung (8 – 15 Sekunden) zwischen CS und UCS einsetzten. Zudem wurde der CS-, anders als in den meisten anderen Studien, nicht durch keinen, sondern durch einen niedrigintensiven schmerzhaften Hitzereiz gefolgt. Die Abweichungen zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Meulders und den Ergebnissen im Rahmen des Dissertationsprojektes (Studie 1 & 2) könnten durch diese methodischen Unterschiede erklärt werden.

Als besonders interessanter Befund ist der Unterschied zwischen der Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz zwischen CS+L und CS+H bei den Studierenden (Studie 1) als auch bei den Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und der gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) herauszustellen. Obgleich die tatsächliche CS-UCS-Kontingenz von CS+L und CS+H bei identischen 80% lag, wurde in allen drei Stichproben die CS-UCS-Kontingenz des CS+H höher als die des CS+L eingeschätzt. Die Ergebnisse weisen also darauf hin, dass nicht nur das Ausmaß der konditionierten schmerzbezogenen Furcht (Valenz, wahrgenommene Sicherheit), sondern auch die Wahrnehmung der CS-UCS-Kontingenz durch das Ausmaß der Schmerzintensität beeinflusst wird. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Berücksichtigung unterschiedlich intensiver Schmerzintensitäten und könnte heterogene Befunde vergangener Forschung erklären. Das neu entwickelte Paradigma ermöglicht die Analyse klassischer und operanter Lernprozesse im Zusammenhang mit niedrig- und hochintensiven schmerzhaften Reizen, was demnach als großer Vorteil angesehen werden kann.

Des Weiteren verdeutlichen die gefundenen konditionierten Unterschiede in allen drei Stichproben auch, dass das Lernen trotz der Verwendung einer probabilistischen CS-UCS-Kontingenz (CS+L/CS+H: 80%) erfolgreich war. Der Einsatz des neuen Paradigma kann somit die ökologische Validität in zukünftigen Studien deutlich erhöhen.

5.1.1.2 Zusammenhänge mit dem FAM

Bei den Studierenden zeigten sich interessanterweise nur Zusammenhänge zwischen den FAM-assoziierten Variablen und dem CS+H, also dem Vibrationsreiz, dem mit hoher Wahrscheinlichkeit ein hochintensiver Schmerzreiz folgte (im Vergleich zum CS+L, dem mit hoher Wahrscheinlichkeit ein niedrigintensiver Schmerzreiz folgte). Studierende mit höherer dispositioneller schmerzbezogener Ängstlichkeit und stärkerer Neigung zu dispositionellem Katastrophisieren nahmen den CS+H als unangenehmer, mit geringerer Sicherheit und höherer CS-UCS-Kontingenz assoziiert wahr als weniger ängstliche und katastrophisierende Studierende. Zudem war stärkeres situatives

Katastrophisieren nach der klassischen Konditionierungsphase mit einer geringeren wahrgenommenen Sicherheit beim CS+H verbunden.

In Studie 2 zeigten sich ausschließlich Zusammenhänge in der Stichprobe der Patienten, nicht jedoch in der gesunden Vergleichsstichprobe. Patienten, die vor der klassischen Konditionierung stärker situativ katastrophisierten, berichteten eine stärkere Unsicherheit gegenüber dem CS-, obgleich dieser als Sicherheitssignal interpretiert werden kann (da er niemals von einem UCS gefolgt wurde). Dies steht im Einklang mit den Befunden von Meulders, Meulders und Kollegen (2014), die beispielsweise auch bei Gesunden zeigen konnten, dass hohe dispositionelle Ängstlichkeit mit einer geringeren Fähigkeit zur Furchtinhibition gegenüber dem CS- in Verbindung gebracht werden konnte. Ein Review von Harvie und Kollegen (2017) kommt insgesamt ebenfalls zu dem Schluss, dass Menschen mit chronischen Schmerzen Schwierigkeiten bei der Identifikation von Sicherheitssignalen haben könnten. Neben diesem Befund zeigte sich für die Rückenschmerzpatienten (Studie 2) zudem, dass ein höheres Ausmaß dispositionellen Katastrophisierens mit einer unangenehmeren Bewertung des CS+L sowie des CS+H und einer höheren Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz des CS+H einherging. Zudem führte auch ein höheres Ausmaß dispositioneller schmerzbezogener Ängstlichkeit zur Einschätzung einer höheren CS-UCS-Kontingenz im Falle des CS+H als bei Patienten, die weniger dispositionell ängstlich waren. Insgesamt stehen die hier identifizierten signifikanten Zusammenhänge im Einklang mit den Annahmen des FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000). Es muss jedoch diskutiert werden, weshalb sich bei den Studierenden lediglich Zusammenhänge mit dem CS+H zeigten und sich zwar bei den Patienten einige modellkonforme Zusammenhänge zeigen ließen, bei der gesunden Vergleichsstichprobe jedoch keiner der Zusammenhänge Signifikanz erreichte.

Dass sich bei den Studierenden lediglich Zusammenhänge beim CS+H nicht jedoch beim CS+L zeigten, unterstreicht erneut die Wichtigkeit unterschiedlich intensive Schmerzreize zu berücksichtigen (siehe auch 5.1.1.1). Die Zusammenhänge mit den FAM-assozierten Variablen könnten sich demnach erst im Zusammenhang mit höheren Schmerzintensitäten zeigen. Bei

niedrigintensiven Schmerzreizen könnte es noch keinen Unterschied machen, ob beispielsweise eine stärkere Neigung zu dispositioneller schmerzbezogener Ängstlichkeit oder Katastrophisieren vorliegt. Entsprechende Dispositionen könnten sich erst bei höheren Schmerzintensitäten signifikant auswirken. Dies würde wiederum bedeuten, dass die Wahrnehmung beziehungsweise die Antizipation hochintensiver Schmerzreize mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Chronifizierung führen könnte als die Wahrnehmung und Antizipation niedrigintensiver Schmerzreize. Die Rolle der Schmerzintensität im Zusammenhang mit schmerzbezogenen Konditionierungsprozessen sollte in künftigen Studien weiter untersucht werden.

Dass sich in Studie 2 lediglich signifikante Zusammenhänge zu den FAM-assoziierten Variablen bei den Patienten und nicht bei den Gesunden zeigten, könnte zunächst einmal für die Spezifität des FAM sprechen. Zusammenhänge, die als Indikator für Chronifizierung angesehen werden könnten, waren demnach nur bei Patienten erkennbar, welche im Vergleich zu den Gesunden bereits eine chronische Schmerzerkrankung entwickelt haben. Diese Erklärung steht jedoch im Kontrast zu den Befunden bei der Studierendenstichprobe (Studie 1), bei der signifikante Zusammenhänge zwischen den FAM-assoziierten Variablen und dem CS+H gezeigt werden konnten. Zukünftige Studien sollten noch zur Klärung der heterogenen Befunde beitragen.

Die Regressionsanalysen zur Analyse der Stärke des Einflusses der FAM-assoziierten Variablen lieferten ähnliche Befunde wie die korrelativen Analysen der Zusammenhänge. Bei den Studierenden erreichten hauptsächlich Modelle zur Vorhersage der Bewertungen des CS+H Signifikanz. Mittels der FAM-assoziierten Variablen (hier: Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) konnten signifikante Anteile der Varianz der Valenz, wahrgenommene Sicherheit und CS-UCS-Kontingenz des CS+H aufgeklärt werden. Zudem konnte ein signifikanter Varianzanteil des Valenzratings des CS- aufgeklärt werden. In Studie 2 erreichten erneut ausschließlich Modelle bei den Patienten nicht jedoch bei der gesunden Vergleichsstichprobe Signifikanz. Die FAM-assoziierten Variablen (hier:

Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) konnten bei den Patienten zu einer signifikanten Varianzaufklärung des Valenzratings von CS+H, der Sicherheitsbewertung von CS- und der wahrgenommenen CS-UCS-Kontingenz von CS+H beitragen.

Bei den signifikanten Regressionsmodellen erreichten sowohl bei den Studierenden als auch bei den Patienten keiner der Regressionskoeffizienten Signifikanz. Dies ist interessant, da es nahelegt, dass es die Kombination der verschiedenen FAM-assoziierten Variablen (hier: Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) benötigt, um schmerzbezogene Furcht (Valenz & wahrgenommene Sicherheit) und die wahrgenommene CS-UCS-Kontingenz vorherzusagen. Für zukünftige Studien könnte dies nahelegen, dass eine Fokussierung auf einzelne FAM-Modellkomponenten weniger für die Analyse schmerzbezogener Mechanismen geeignet sein könnte als eine ganzheitlichere Analyse der im FAM berücksichtigten Variablen.

5.1.2 Operante Konditionierungsprozesse

Operante Konditionierungsprozesse wurden im Rahmen des Paradigmas im zweiten Block der operanten Lernphase und der dazugehörigen Transferphase (in welcher dann alle drei CS Typen gemischt dargeboten wurden) analysiert. Als Maß für die Tendenz zu Flucht- und Vermeidungsverhalten wurden die Wahlhäufigkeiten der Joystickbewegungen und die Reaktionszeiten betrachtet. Eine schmerzbezogene Vermeidung bzw. Flucht gelang mit dem Joystick bei Wahl der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung in 70% der Fälle und bei Wahl der niedrigwahrscheinlichen Bewegungsrichtung in 30% der Fälle. Vermeidungsverhalten lag dann vor, wenn ein Proband bereits während der CS Darbietung reagierte und ein Fluchtverhalten, wenn die Reaktion erst während der UCS Darbietung erfolgte.

5.1.2.1 *Einschätzung der Flucht-/Vermeidungskontingenz*

Die wahrgenommene Flucht-/Vermeidungskontingenz nach der operanten Konditionierungsphase und nach der dazugehörigen Transferphase diente als kognitives Maß für die Beurteilung des Ausmaßes, in dem die Probanden erkannten, dass die Wahl der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Vermeidungs-/Fluchterfolg führt als die niedrigwahrscheinliche Bewegungsrichtung.

Die Studierenden (Studie 1) schätzten die Flucht-/Vermeidungskontingenz nach beiden Phasen für beide CS+ Typen für die hochwahrscheinliche Bewegungsrichtung korrekterweise höher ein als für die niedrigwahrscheinliche Bewegungsrichtung. Während sich zudem nach der operanten Konditionierungsphase noch ein Unterschied zwischen der Einschätzung für CS+L und CS+H zeigte, war dieser nach der Transferphase nicht mehr erkennbar. Anders als bei der Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz nach der klassischen Konditionierungsphase (siehe 5.1.1.1) erkannten die Studierenden also korrekterweise, dass die Flucht-/Vermeidungskontingenz für beide CS+ Typen nach der Transferphase gleich waren. Die unterschiedlichen Effekte könnten darauf zurückgehen, dass die Bewegung des Joysticks als ein aktives Verhalten möglicherweise zu einer tieferen Verarbeitung und damit besserem Lernerfolg führt als die rein passive Wahrnehmung der vibratorischen (CS) und schmerzhaften Stimuli (UCS) in der klassischen Konditionierungsphase.

Während die Studierenden also die Unterschiede im Flucht-/Vermeidungserfolg zwischen der niedrig- und der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung korrekt einschätzen konnten, zeigten sich in Studie 2 bei Analyse der Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und der gesunden Vergleichsstichprobe abweichende Ergebnisse. Bei den Gesunden konnten keinerlei Unterschiede in der wahrgenommenen Flucht-/Vermeidungskontingenz in Abhängigkeit der Bewegungsrichtung oder des CS Typs festgestellt werden. Bei den Patienten zeigte sich lediglich, dass diese in der Transferphase im Falle des CS+L den Flucht-/Vermeidungserfolg der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung korrekterweise höher einschätzen als den der niedrigwahrscheinlichen Bewegungsrichtung. Insgesamt lässt sich das

Lernen der Flucht-/Vermeidungskontingenz aber dennoch nicht als erfolgreich bewerten.

In der klassischen Konditionierungsphase zeigte sich also bei allen drei Stichproben (Studie 1: Studierende; Studie 2: Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen, gesunde Vergleichsstichprobe) trotz der probabilistischen CS-UCS-Kontingenz von 80% ein Lernerfolg. Die Flucht-/Vermeidungskontingenz von lediglich 70% könnte jedoch möglicherweise zu einer Überforderung der Patienten und der gesunden Vergleichsstichprobe geführt haben. Die Ursache könnte in den Stichprobenzusammensetzungen liegen. Anders als in der Studierendenstichprobe verfügten sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollpersonen hauptsächlich über einen mittleren Schulabschluss. Dies soll nicht andeuten, dass es sich bei Personen mit niedrigerem Schulabschluss per se um Personen handelt, welche generell weniger Lernerfolg haben. Studierende könnten jedoch tatsächlich aufgrund des Studiums geübt darin sein gewisse Zusammenhänge zu analysieren und daher einen höheren Lernerfolg aufgewiesen haben. Zudem nehmen insbesondere Psychologiestudierende und Studierende der Bewegung und Gesundheit häufiger an Studien teil (um erforderliche Versuchspersonenstunden zu sammeln), sodass sie insgesamt mit experimentellen Untersuchungen vertrauter sein könnten. Um die genauen Zusammenhänge zu klären ist weitere Forschung nötig.

5.1.2.2 Wahl der Bewegungsrichtung und Reaktionszeiten

Die Studierenden wählten bei beiden CS Typen (CS+L, CS+H) häufiger die hochwahrscheinliche im Vergleich zur niedrigwahrscheinlichen Bewegungsrichtung. Dies war sowohl im zweiten Block der operanten Konditionierungsphase als auch in der dazugehörigen Transferphase der Fall. Damit erkannten die Studierenden also nicht nur, dass der Flucht-/Vermeidungserfolg bei Wahl der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung größer war als der bei Wahl der niedrigwahrscheinlichen Bewegungsrichtung (siehe auch 5.1.2.1), sondern sie setzten dies auch in ein entsprechendes Wahlverhalten um. Da sich in der Stichprobe der Patienten und der gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) ja bereits Probleme in der korrekten Einschätzung

der Flucht-/Vermeidungskontingenz gezeigt hatten (siehe auch 5.1.2.1), ist es nicht überraschend, dass sich für keiner der beiden Gruppen Unterschiede in der Wahlhäufigkeit der niedrig- und hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung feststellen ließen.

Die Reaktionszeiten waren in der Transferphase sowohl bei den Studierenden (Studie 1) als auch bei den Patienten und der gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) bei CS+H kürzer als bei CS+L. Dies kann als eine Verstärkung des Vermeidungs- bzw. Fluchtwunsches bei der Antizipation bzw. der Wahrnehmung hochintensiver Reize interpretiert werden. Es lässt sich also aufgrund der Ergebnisse schlussfolgern, dass sich unterschiedliche Schmerzintensitäten nicht nur auf das Ausmaß der schmerzbezogenen Furcht und zum Teil auch auf die Wahrnehmung von Kontingenzen (siehe auch 5.1.1.1 und 5.1.2.1) sondern sich auch auf das Verhalten ausüben können. Da sich das Ergebnis verkürzter Reaktionszeiten bei CS+H im Vergleich zum CS+L in der Transferphase für alle drei Stichproben zeigte, kann ein stabiler Effekt vermutet werden, der durch zukünftige Studien noch weiter untermauert werden könnte.

Ein Vergleich der Ergebnisse zum Wahlverhalten mit denen aus den Studien der Arbeitsgruppe um Meulders ist nicht möglich, da die zu absolvierenden Bewegungen (bzw. die Anzahl dieser) im Rahmen ihres Paradigmas vorgegeben wurden und damit keine tatsächliche Wahlfreiheit bestand. Im Hinblick auf die Reaktionszeiten konnten Meulders und Kollegen jedoch zeigen, dass die Antwortlatenzen (also Dauer bis zur Initiierung der entsprechenden Bewegung) bei CS+ Bewegungen länger waren als bei CS- Bewegungen, die Probanden also länger benötigten, um eine Bewegung zu initiieren, die mit Schmerz verbunden war (z. B. Meulders et al., 2011). In dem Sinne waren schmerzassoziierte Joystickbewegungen in der Studie von Meulders und Kollegen (2011) also mit einem stärkeren Flucht-/Vermeidungswunsch assoziiert als eine Joystickbewegung, die mit Sicherheit gegenüber dem Schmerzreiz assoziiert war. Die Ergebnisse des Dissertationsprojektes (Studie 1 & 2) erweitern die Erkenntnisse bisheriger Forschung nun dahingehend, dass auch die Konfrontation mit hochintensiven Schmerzreizen bzw. die Antizipation dieser (CS+H) mit einem stärkeren Flucht-/Vermeidungswunsch in Form von

schnelleren Reaktionszeiten (um den Reiz zu vermeiden/beenden) verbunden ist als die Konfrontation mit niedrigintensiven Schmerzreizen bzw. die Antizipation dieser (CS+L).

5.1.2.3 Zusammenhänge mit dem FAM

Die Analyse der korrelativen Zusammenhänge und die Prüfung der Regressionsmodelle zur Vorhersage der Wahlhäufigkeit der hochwahrscheinlichen Bewegungsrichtung und der Reaktionszeiten mittels der FAM-assozierten Variablen (hier: Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) erreichten weder für die Stichprobe der Studierenden (Studie 1) noch für die Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen und der gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) Signifikanz.

Obleich im Rahmen dieses Dissertationsprojektes entsprechende Zusammenhänge in Anlehnung an die Annahmen des FAM (Lethem et al., 1983; Vlaeyen & Linton, 2000) erwartet wurden, stehen die vorliegenden Befunde beispielsweise im Einklang mit denen von Dannecker und George (2009), die ebenfalls keine Assoziationen zwischen der Latenz bis zum Beginn einer Schmerzinduktion (als Maß für die Vermeidungstendenz) und dem Ausmaß der mit Fragebögen erfassten Neigung zu schmerzbezogener Angst und Katastrophisieren zeigen konnten.

Da sowohl die Patienten als auch die gesunden Personen in der zweiten Studie Probleme hatten die Flucht-/Vermeidungskontingenz korrekt zu erkennen und sich demnach bei ihnen auch keine Unterschiede in den Wahlhäufigkeiten zeigten, überrascht es bei diesen beiden Stichproben weniger, dass sich keine Zusammenhänge zu den FAM-assozierten Variablen zeigten. Es sollte in zukünftigen Studien eine erneute Analyse der Zusammenhänge mit den FAM-assozierten Variablen bei Verwendung einer höheren Flucht-/Vermeidungskontingenz (z. B. 80%) erfolgen, um zu prüfen, ob sich unter diesen Umständen möglicherweise entsprechende Befunde zeigen lassen.

5.1.2.4 *Flucht- im Vergleich zu Vermeidungsverhalten*

Ein Ziel bei der Entwicklung des neuen Paradigmas im Rahmen des Dissertationsprojektes war es sowohl Flucht- als auch Vermeidungsverhalten zu ermöglichen. Dies wurde angestrebt um individuelle Präferenzen analysierbar zu machen, da Vermeidungsverhalten mit größerer Wahrscheinlichkeit zu der Entwicklung chronischer Schmerzen führen sollte (z. B. Vlaeyen & Linton, 2000) als Fluchtverhalten, da dies zumindest kurzfristig zur Konfrontation mit dem Schmerzreiz führt und dadurch die Möglichkeit bietet entsprechende katastrophisierende Annahmen zu korrigieren (Riecke et al., 2013; Volders et al., 2015).

71.4% der Studierenden zeigten in mehr als der Hälfte der Fälle Fluchtverhalten (= Reaktion während des UCS) und 28.6% in mehr als der Hälfte Vermeidungsverhalten (= Reaktion während des CS). Bei den Patienten zeigten ebenfalls 71.4% und bei der gesunden Kontrollgruppe 57.1% in mehr als der Hälfte der Fälle Fluchtverhalten und 28.6% der Patienten und 38.1% der gesunden Probanden in mehr als der Hälfte Vermeidungsverhalten.

Obgleich der erwartete Unterschied zwischen der Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe keine Signifikanz erreichte, so weisen die Ergebnisse dennoch darauf hin, dass sich mit dem neuen Paradigma individuelle Präferenzen bei der Wahl von Flucht- und Vermeidungsverhalten abbilden lassen. Dies kann in zukünftigen Studien genutzt werden, um individuelle schmerzrelevante Zusammenhänge mit der jeweiligen Verhaltenspräferenz näher zu analysieren.

5.2 Limitationen und zukünftige Forschung

Das neu entwickelte Paradigma sollte eine möglichst hohe ökologische Validität aufweisen. Aus diesem Grund wurden beispielsweise die intuitive Wahl von Flucht- oder Vermeidungsverhalten ermöglicht und probabilistische Kontingenzen (CS-UCS-Kontingenz & Flucht-/Vermeidungskontingenz)

eingesetzt. Der Versuch, dadurch realere Gegebenheiten zu simulieren, ist jedoch auch mit potentiellen Schwierigkeiten verbunden.

So wurde den Probanden im Falle der Wahl von Flucht- und Vermeidungsverhalten nicht explizit mitgeteilt, dass beide Möglichkeiten bzw. bereits die Möglichkeit zur Reaktion während des vibratorischen Hinweisreizes (CS; = Vermeidungsverhalten) besteht. Daher ist es denkbar, dass manche Probanden nicht als Personen identifiziert werden konnten, die stärker zu Vermeidungsverhalten tendieren, obgleich dies vielleicht ihrem natürlichen Impuls entsprochen hätte, sie es jedoch nicht ausprobiert haben. Gegen diese Befürchtung spricht jedoch, dass in allen drei Stichproben (Studie 1: Studierende; Studie 2: Patienten mit nicht-spezifischen chronischen Rückenschmerzen & gesunde Vergleichsstichprobe) eine nicht unerhebliche Anzahl an Personen identifiziert werden konnten (siehe 5.1.2.4), die in mehr als der Hälfte der Fälle vor Einsetzen des Schmerzreizes reagierten und damit Vermeidungsverhalten zeigten.

Darüber hinaus könnte der Einsatz probabilistischer Kontingenzen – wie bereits erwähnt (siehe 5.1.2.1) – im Falle der Flucht-/Vermeidungskontingenz mit nur 70% zu einer Überforderung der Patienten und der gesunden Vergleichsstichprobe (Studie 2) geführt haben. Zukünftige Studien sollten verschiedene höhere Flucht-/Vermeidungskontingenzen (z. B. 75%, 80%, 85%, 90%) testen, um zu klären welche Kontingenz zum Lernerfolg führen kann. Aufgrund des fehlenden Lernerfolgs muss die Interpretation der nachfolgenden Analyse der Zusammenhänge zwischen Flucht-/Vermeidungsverhalten und den FAM-assoziierten Variablen (hier: Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) zudem mit Vorsicht erfolgen. Nachfolgende Studien sollten potentielle Zusammenhänge unter der Verwendung einer höheren Flucht-/Vermeidungskontingenz erneut untersuchen.

Insgesamt sollte das neu entwickelte Paradigma in zukünftigen Studien weiter getestet werden. Mittels einer angepassten Flucht-/Vermeidungskontingenz sollten beispielsweise auch andere Patientengruppen (z. B. Patienten mit Fibromyalgie) untersucht werden, um die Generalisierbarkeit der Befunde zu

prüfen. Da in der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe in Studie 2 jeweils 17 Frauen und 4 Männer waren, sollte zudem auf ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei der Stichprobenszusammensetzung geachtet werden.

5.3 Implikationen für die Prävention und Therapie chronischer Schmerzen

Eine wichtige Erkenntnis könnte in den Befunden zu Wahrnehmungsunterschieden in Anhängigkeit der Schmerzintensität liegen. Als stabile Effekte zeigten sich für alle drei analysierten Stichproben beispielsweise Unterschiede in der wahrgenommenen Sicherheit zwischen CS+L und CS+H. Bei den Studierenden konnten zudem lediglich Zusammenhänge zwischen den FAM-assoziierten Variablen (hier: Depressivität, dispositionelle schmerzbezogene Ängstlichkeit, dispositionelles und situatives Katastrophisieren) und den Einschätzungen von CS+H nicht jedoch von CS+L gezeigt werden. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass niedrigintensive Schmerzen mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu einer Chronifizierung führen, da sich die Zusammenhänge zum FAM für diese überwiegend nicht abbilden ließen. Für die Praxis könnte dies bedeuten, dass eine konsequente Reduktion der Schmerzintensität, beispielsweise durch den Einsatz von Schmerzmedikamenten, das Risiko der Chronifizierung reduzieren könnte. Da der Einsatz von Medikamenten insbesondere im Bereich einer höheren Dosierung jedoch auch immer mit Nebenwirkungen verbunden ist, sollten zunächst weitere Studien abgewartet werden.

Eine weitere wichtige Implikation könnte aus den Befunden zur Vorhersage der schmerzbezogenen Furcht und der wahrgenommenen CS-UCS-Kontingenz mittels Depressivität, dispositioneller schmerzbezogener Ängstlichkeit und dispositionellem und situativem Katastrophisieren als FAM-assoziierte Variablen abgeleitet werden. Wie bereits in der Diskussion der Befunde beschrieben, gelang eine bedeutsame Vorhersage stets nur dann, wenn alle untersuchten FAM-assoziierten Variablen einbezogen wurden. Für die Praxis

könnte dies die Notwendigkeit verdeutlichen sich beispielsweise nicht nur auf die Reduktion katastrophisierender Gedanken zu fokussieren, sondern immer gleichsam auch an einer Reduktion der Depressivität zu arbeiten. Die Befunde legen insgesamt nahe, dass nur die Kombination zur Reduktion der schmerzbezogenen Furcht beitragen kann. Entsprechend der Annahmen des FAM könnte die Reduktion der schmerzbezogenen Furcht wiederum zu weniger Vermeidungsverhalten und dementsprechend mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu einer Chronifizierung führen (z. B. Vlaeyen & Linton, 2000).

5.4 Fazit und Ausblick

Das im Rahmen des Dissertationsprojektes neu entwickelte Paradigma ermöglicht die Untersuchung klassischer und operanter schmerzbezogener Konditionierungsprozesse. Durch den Einsatz intero-interozeptiver klassischer Konditionierung mit vibratorischen Stimuli als CS und schmerzhaften elektrischen Reizen als UCS, der Ermöglichung der intuitiven Wahl von Flucht- als auch Vermeidungsverhalten, dem Einsatz probabilistischer Kontingenzen (sowohl für die CS-UCS-Kontingenz als Flucht-/Vermeidungskontingenz) und verschiedener Schmerzintensitäten bietet es zudem ein hohes Maß ökologischer Validität.

Die Berücksichtigung der Vorschläge zur Optimierung des Paradigmas (siehe 5.2) sowie eine potentielle Kombination mit neueren experimentellen Untersuchungsverfahren, wie z. B. dem Roboterarm (siehe auch Karos et al., 2017; Meulders et al., 2016), könnten die ökologische Validität noch weiter erhöhen und auch in zukünftigen Studien dazu beitragen das Wissen über Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhalten chronischer Schmerzen zu erweitern.

Literaturverzeichnis

- Asmundson, G. J., Parkerson, H. A., Petter, M., & Noel, M. (2012). What is the role of fear and escape/avoidance in chronic pain? Models, structural analysis and future directions. *Pain management*, 2(3), 295–303.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain*, 10(4), 287–333.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2016). *Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz: Langfassung, Konsultationsfassung* (2. Aufl.).
- Casser, H.-R., & Schaible, H.-G. (2015). Muskuloskeletaler Schmerz. *Schmerz*, 29(5), 486–495.
- Chou, R., & Shekelle, P. (2010). Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA*, 303(13), 1295–1302.
- Crombez, G., Eccleston, C., Van Damme, S., Vlaeyen, J. W. S., & Karoly, P. (2012). Fear-Avoidance Model of Chronic Pain: The Next Generation. *The clinical journal of pain*, 28(6), 475–483.
- Dannecker, E. A., & George, S. Z. (2009). A comparison of laboratory measures of escape and avoidance behavior. *The journal of pain*, 10(1), 53–59.

- De Peuter, S., Van Diest, I., Vansteenwegen, D., Van den Bergh, O., & Vlaeyen, J. W. S. (2011). Understanding fear of pain in chronic pain: interoceptive fear conditioning as a novel approach. *European journal of pain*, 15(9), 889–894.
- Emmelmann, A., Kappesser, J., & Hermann, C. (2017a). *Pain-related classical and operant conditioning: Validation of a new experimental paradigm*. Unveröffentlichtes Manuskript, Abteilung für Klinische Psychologie, Justus-Liebig Universität, Gießen.
- Emmelmann, A., Kappesser, J., & Hermann, C. (2017b). *Pain-related conditioning in pain patients and healthy controls: an experimental study*. Unveröffentlichtes Manuskript, Abteilung für Klinische Psychologie, Justus-Liebig Universität, Gießen.
- Flor, H. (2016). Chronische Schmerzsyndrome. In U. Ehler (Hrsg.), *Springer-Lehrbuch. Verhaltensmedizin* (2. Aufl., S. 113–138). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. St. Louis: Mosby.
- Gatzounis, R., Schrooten, M. G. S., Crombez, G., & Vlaeyen, J. W. S. (2012). Operant learning theory in pain and chronic pain rehabilitation. *Current pain and headache reports*, 16(2), 117–126.
- Gheldof, E. L. M., Crombez, G., Van den Bussche, E., Vinck, J., Van Nieuwenhuysse, A., Moens, G., . . . Vlaeyen, J. W. S. (2010). Pain-related fear predicts disability, but not pain severity: a path analytic approach of the fear-avoidance model. *European journal of pain*, 14(8), 870.e1-9.

- Glombiewski, J. A., Riecke, J., Holzapfel, S., Rief, W., König, S., Lachnit, H., & Seifart, U. (2015). Do patients with chronic pain show autonomic arousal when confronted with feared movements? An experimental investigation of the fear-avoidance model. *Pain*, 156(3), 547–554.
- Harvie, D. S., Meulders, A., Madden, V. J., Hillier, S. L., Peto, D. K., Brinkworth, R., & Moseley, G. L. (2016). When touch predicts pain: predictive tactile cues modulate perceived intensity of painful stimulation independent of expectancy. *Scandinavian Journal of Pain*, 11, 11–18.
- Harvie, D. S., Moseley, G. L., Hillier, S. L., & Meulders, A. (2017). Classical conditioning differences associated with chronic pain: A systematic review. *The journal of pain*, 18(8), 889–898.
- Hasenbring, M. I., & Verbunt, J. A. (2010). Fear-avoidance and endurance-related responses to pain: new models of behavior and their consequences for clinical practice. *The clinical journal of pain*, 26(9), 747–753.
- Häuser, W., Neugebauer, E., & Petzke, F. (2015). Versorgungsforschung zu Schmerz in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme [Healthcare services research on pain in Germany. A survey]. *Schmerz*, 29(5), 469–478.
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala: Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- IASP Task Force on Taxonomy. (1994). Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In H. Merskey & N. Bogduk (Hrsg.), *Classification of Chronic Pain* (2. Aufl., S. 209–214). Seattle: IASP Press.

- Icenhour, A., Langhorst, J., Benson, S., Schlamann, M., Hampel, S., Engler, H., . . . Elsenbruch, S. (2015). Neural circuitry of abdominal pain-related fear learning and reinstatement in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 27(1), 114–127.
- Jenewein, J., Moergeli, H., Sprott, H., Honegger, D., Brunner, L., Ettlin, D., . . . Hasler, G. (2013). Fear-learning deficits in subjects with fibromyalgia syndrome? *European journal of pain*, 17(9), 1374–1384.
- Jenewein, J., Erni, J., Moergeli, H., Grillon, C., Schumacher, S., Mueller-Pfeiffer, C., . . . Hasler, G. (2016). Altered Pain Perception and Fear-Learning Deficits in Subjects With Posttraumatic Stress Disorder. *The journal of pain*, 17(12), 1325–1333.
- Jensen, K., Kirsch, I., Odmalm, S., Kaptchuk, T. J., & Ingvar, M. (2015). Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious awareness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(25), 7863–7867.
- Kamper, S. J., Maher, C. G., Menezes Costa, L. d. C., McAuley, J. H., Hush, J. M., & Sterling, M. (2012). Does fear of movement mediate the relationship between pain intensity and disability in patients following whiplash injury? A prospective longitudinal study. *Pain*, 153(1), 113–119.
- Kappesser, J., & Hermann, C. (2013). Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen. *Psychotherapeut*, 58(5), 503–517.
- Karos, K., Meulders, A., Gatzounis, R., Seelen, H. A. M., Geers, R. P. G., & Vlaeyen, J. W. S. (2017). Fear of pain changes movement: Motor behavior following the acquisition of pain-related fear. *European journal of pain*, 21, 1432–1442.

- Karsdorp, P. A., Geenen, R., Kroese, F. M., & Vlaeyen, J. W. S. (2016). Turning Pain Into Cues for Goal-Directed Behavior: Implementation Intentions Reduce Escape-Avoidance Behavior on a Painful Task. *The journal of pain*, 17(4), 499–507.
- Klasen, B. W., Hallner, D., Schaub, C., Willburger, R., & Hasenbring, M. (2004). Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psycho-Social-Medicine*, 1, 1–12.
- Klinger, R., Matter, N., Kothe, R., Dahme, B., Hofmann, U. G., & Krug, F. (2010). Unconditioned and conditioned muscular responses in patients with chronic back pain and chronic tension-type headaches and in healthy controls. *Pain*, 150(1), 66–74.
- Kreddig, N., Rusu, A. C., Burkhardt, K., & Hasenbring, M. I. (2015). The German PASS-20 in patients with low back pain: new aspects of convergent, divergent, and criterion-related validity. *International journal of behavioral medicine*, 22(2), 197–205.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. (2008). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual: Technical Report A-8*. Gainesville, FL.
- Lehr, D., Hillert, A., Schmitz, E., Sosnowsky, N. (2008). Screening depressiver Störungen mittels Allgemeiner Depressions-Skala (ADS-K) und State-Trait-Depressions Scales (STDS-T): Eine vergleichende Evaluation von Cut-Off-Werten. *Diagnostica*, 54(1), 1–10.

- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J., & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception—I. *Behaviour Research and Therapy*, 21(4), 401–408.
- Lewis, G. N., Rice, D. A., McNair, P. J., & Kluger, M. (2015). Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 114(4), 551–561.
- Madden, V. J., Harvie, D. S., Parker, R., Jensen, K. B., Vlaeyen, Johan W S, Moseley, G. L., & Stanton, T. R. (2015). Can Pain or Hyperalgesia Be a Classically Conditioned Response in Humans? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain medicine*, 0, 1–18.
- Martin, A. L., Halket, E., Asmundson, G. J. G., Flora, D. B., & Katz, J. (2010). Posttraumatic stress symptoms and the diathesis-stress model of chronic pain and disability in patients undergoing major surgery. *The clinical journal of pain*, 26(6), 518–527.
- McCracken, L. M., & Dhingra, L. (2002). A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): Preliminary development and validity. *Pain Research & Management*, 7(1), 45–50.
- Meulders, A., Franssen, M., Fonteyne, R., & Vlaeyen, J. W. S. (2016). Acquisition and extinction of operant pain-related avoidance behavior using a 3 degrees-of-freedom robotic arm. *Pain*, 157(5), 1094–1104.
- Meulders, A., Harvie, D. S., Bowering, J. K., Caragianis, S., Vlaeyen, J. W. S., & Moseley, G. L. (2014). Contingency learning deficits and generalization in chronic unilateral hand pain patients. *The journal of pain*, 15(10), 1046–1056.

- Meulders, A., Jans, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2015). Differences in pain-related fear acquisition and generalization: an experimental study comparing patients with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*, 156(1), 108–122.
- Meulders, A., Meulders, M., Stouten, I., Bie, J. de, & Vlaeyen, J. W. S. (2017). Extinction of Fear Generalization: A Comparison Between Fibromyalgia Patients and Healthy Control Participants. *The journal of pain*, 18(1), 79–95.
- Meulders, A., Meulders, M., & Vlaeyen, J. W. S. (2014). Positive affect protects against deficient safety learning during extinction of fear of movement-related pain in healthy individuals scoring relatively high on trait anxiety. *The journal of pain*, 15(6), 632–644.
- Meulders, A., Vandeboek, N., Vervliet, B., & Vlaeyen, J. W. S. (2013). Generalization gradients in cued and contextual pain-related fear: an experimental study in healthy participants. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 345.
- Meulders, A., Vansteenwegen, D., & Vlaeyen, J. W. S. (2011). The acquisition of fear of movement-related pain and associative learning: a novel pain-relevant human fear conditioning paradigm. *Pain*, 152(11), 2460–2469.
- Meulders, A., Vansteenwegen, D., & Vlaeyen, J. W. S. (2012). Women, but not men, report increasingly more pain during repeated (un)predictable painful electrocutaneous stimulation: Evidence for mediation by fear of pain. *Pain*, 153(5), 1030–1041.
- Meulders, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2012). Reduction of fear of movement-related pain and pain-related anxiety: An associative learning approach using a voluntary movement paradigm. *Pain*, 153(7), 1504–1513.

- Meulders, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2013). Mere intention to perform painful movements elicits fear of movement-related pain: an experimental study on fear acquisition beyond actual movements. *The journal of pain*, 14(4), 412–423.
- Meyer, K., Sprott, H., & Mannion, A. F. (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of psychosomatic research*, 64(5), 469–478.
- Moseley, G. L., & Vlaeyen, J. W. S. (2015). Beyond nociception: the imprecision hypothesis of chronic pain. *Pain*, 156(1), 35–38.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population: Center for Epidemiologic Studies, National Institute of Mental Health. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.
- Riecke, J., Holzapfel, S., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2013). Evaluation and implementation of graded in vivo exposure for chronic low back pain in a German outpatient setting: a study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*, 14, 203.
- Robert Koch-Institut (RKI). (2015). *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS: Bericht Gesundheit in Deutschland 2015*. Berlin.
- Schneider, C., Palomba, D., & Flor, H. (2004). Pavlovian conditioning of muscular responses in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain*, 112(3), 239–247.
- Sgroi, M. I., Willebrand, M., Ekselius, L., Gerdin, B., & Andersson, G. (2005). Fear-avoidance in recovered burn patients: association with psychological and somatic symptoms. *Journal of health psychology*, 10(4), 491–502.

- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532.
- Turk, D. C., & Wilson, H. D. (2010). Fear of pain as a prognostic factor in chronic pain: conceptual models, assessment, and treatment implications. *Current pain and headache reports*, 14(2), 88–95.
- Turk, D. C. (2002). A Diathesis-Stress Model of Chronic Pain and Disability following Traumatic Injury. *Pain Research and Management*, 7(1), 9–19.
- Van Damme, S., Van Ryckeghem, D. M. L., Wyffels, F., Van Hulle, L., & Crombez, G. (2012). No pain no gain? Pursuing a competing goal inhibits avoidance behavior. *Pain*, 153(4), 800–804.
- Van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. H. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British journal of anaesthesia*, 111(1), 13–18.
- Vartiainen, P., Heiskanen, T., Sintonen, H., Roine, R. P., & Kalso, E. (2016). Health-related quality of life and burden of disease in chronic pain measured with the 15D instrument. *Pain*, 157(10), 2269–2276.
- Vlaeyen, J. W. S. (2015). Learning to predict and control harmful events: chronic pain and conditioning. *Pain*, 156, 86–93.
- Vlaeyen, J. W. S., Crombez, G., & Linton, S. J. (2009). The fear-avoidance model of pain: We are not there yet. Comment on Wideman et al. "A prospective sequential analysis of the fear-avoidance model of pain" *Pain*, 2009 and Nicholas "First things first: reduction in catastrophizing before fear of movement" *Pain*, 2009. *Pain*, 146, 222–223.

- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*, 153(6), 1144–1147.
- Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332.
- Volders, S., Boddez, Y., De Peuter, S., Meulders, A., & Vlaeyen, J. W. S. (2015). Avoidance behavior in chronic pain research: a cold case revisited. *Behaviour Research and Therapy*, 64, 31–37.
- Volders, S., Meulders, A., De Peuter, S., Vervliet, B., & Vlaeyen, J. W. S. (2012). Safety behavior can hamper the extinction of fear of movement-related pain: an experimental investigation in healthy participants. *Behaviour Research and Therapy*, 50(11), 735–746.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J., & Dworkin, S. F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50, 133–149.
- Wertli, M. M., Eugster, R., Held, U., Steurer, J., Kofmehl, R., & Weiser, S. (2014). Catastrophizing-a prognostic factor for outcome in patients with low back pain: a systematic review. *The spine journal*, 14(11), 2639–2657.
- Wertli, M. M., Rasmussen-Barr, E., Held, U., Weiser, S., Bachmann, L. M., & Brunner, F. (2014). Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *The spine journal*, 14(11), 2658–2678.
- Wertli, M. M., Rasmussen-Barr, E., Weiser, S., Bachmann, L. M., & Brunner, F. (2014). The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *The spine journal*, 14(5), 816-36.e4.

Wideman, T. H., Asmundson, G. G. J., Smeets, R. J. E. M., Zautra, A. J., Simmonds, M. J., Sullivan, M. J. L., . . . Edwards, R. R. (2013). Rethinking the fear avoidance model: toward a multidimensional framework of pain-related disability. *Pain*, 154(11), 2262–2265.

Wiech, K., & Tracey, I. (2013). Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Frontiers in neuroscience*, 7, 46.

Williams, A. C. d. C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423.

Eigenständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Angy Emmelmann