

Bender Institute of Neuroimaging
Justus-Liebig-Universität Gießen

Dissertation

**Emotionale Modulation des Schmerzes: neuronale
Korrelate**

Andrea Borghardt

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Dieter Vaitl
Zweitgutachterin: Frau Prof. Dr. Dr. Petra Netter

Andrea Borghardt, Über der Seife 10, 35398 Gießen
E-Mail: Andrea.Borghardt@psychol.uni-giessen.de

Danksagung

Für die Betreuung und Begutachtung der Arbeit bedanke ich mich bei:

Frau Prof. Netter und Herrn Prof. Vaitl.

Für Anregungen und Unterstützung bei meiner Arbeit danke ich:

den Kollegen des BIONs, v.a. Bertram Walter und Carlo Blecker,

den Mitarbeitern der Werkstatt des Fachbereichs 06 der Justus-Liebig Universität Gießen,

und den studentischen Hilfskräften und Diplomanden: Sebastian Pilgramm, Sabine Wirth, Annika Firker, Barbara Leichtenstern, Benjamin de Haas, Klio Hilber, Björn Kiedrowski und Lukasz Brzezina.

Inhaltsverzeichnis

1	THEORIE	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Schmerz	5
1.3	Emotionen	19
1.4	Schmerzmodulation durch Emotionen	39
1.5	Neuronale Korrelate der Schmerzmodulation	55
1.6	Neuronale Korrelate emotionaler Schmerzmodulation	64
1.7	Hypothesen	67
2	METHODE	70
2.1	Überblick	70
2.2	Vorstudie 1: Auswahl schmerzassoziierter Bilder	71
2.3	Vorstudie 2: Schmerzmodulation durch positive Emotionen	75
2.4	Vorstudie 3: Schmerzmodulation durch negative Emotionen	92
2.5	fMRT-Studie 1: Schmerzmodulation durch positive Emotionen	94
2.6	fMRT-Studie 2: Schmerzmodulation durch negative Emotionen	113
2.7	Gemeinsame Auswertung der beiden fMRT-Studien	115
3	ERGEBNISSE	119
3.1	Vorstudie 2: Schmerzmodulation durch positive Emotionen	119
3.2	Vorstudie 3: Schmerzmodulation durch negative Emotionen	123
3.3	fMRT-Studie 1: Schmerzmodulation durch positive Emotionen	127
3.4	fMRT-Studie 2: Schmerzmodulation durch negative Emotionen	159
3.5	Ergebnisse der gemeinsamen Auswertung beider fMRT-Studien	189
4	DISKUSSION	204
4.1	Induktion von Emotionen durch Bilder	204
4.2	Schmerzinduktion	206
4.3	Schmerzmodulation	211
4.4	Neuronale Korrelate der Schmerzmodulation: ein Überblick	218

4.5	Einschränkungen der Studien	234
4.6	Schlussfolgerungen	236
5	LITERATURVERZEICHNIS	240
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	257
7	ANHANG	258
7.1	Anhang A: Auswahlkriterien und Einverständniserklärungen	258
7.2	Anhang B: Allgemeine Instruktionen	266
7.3	Anhang C: Instruktionen zu Schmerz- und Emotionseinschätzungen	271

1 Theorie

1.1 Einleitung

Als Warnreiz für die Schädigung eines Körperteils erfüllt Schmerz eine lebenswichtige Funktion. So löst akuter Schmerz ein Verhalten aus, das auf die Beseitigung der Gefahr gerichtet ist, z.B. Reflexe oder Vermeidungsverhalten. Das Vorhandensein von Schmerz, v. a. von chronischem Schmerz, kann die Lebensqualität jedoch auch erheblich beeinträchtigen. Chronischer Schmerz kann zu einem dominierenden Faktor im Leben werden, mögliche Verhaltensspielräume einschränken und sogar zu psychischen Störungen wie beispielsweise Depressionen führen (Zimmermann, 1999). Aber auch akuter Schmerz, u. a. im Zusammenhang mit medizinischen Prozeduren wie beispielsweise der Lumbalpunktion, kann eine starke Belastung darstellen (McGrath & Dade, 2004). Da solche Prozeduren zum Teil nicht zu umgehen sind oder die Schmerzen persistieren und wie bei chronischem Schmerz oftmals nicht beseitigt werden können, sollte ein Ziel der Schmerztherapie die Modulation der Schmerzwahrnehmung sein. Dabei kann Schmerz oder das Schmerzerleben nicht nur durch Medikamente oder durch das Verhalten eines Individuums beeinflusst werden, sondern ebenfalls über psychologische Faktoren. Dazu gehören Überzeugungen, Erwartungen, Aufmerksamkeit und Emotionen. Diese Arbeit wird vor allem den Schmerz modulierenden Einfluss von Emotionen behandeln.

1.2 Schmerz

In diesem Abschnitt werden verschiedene Definitionen von Schmerz vorgestellt und die verschiedenen an der Verarbeitung eines Schmerzreizes beteiligten Mechanismen werden beschrieben, wobei der Schwerpunkt auf den an der Schmerzverarbeitung beteiligten neuronalen Strukturen liegt.

1.2.1 Definitionen von Schmerz.

Im Auftrag der International Association for the Study of Pain (IASP) formulierte eine Gruppe von Wissenschaftlern folgende Definition: „Pain is an unpleasant sensory and emotional experience with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage“ (Merskey, 1982, S. 410). Schmerz ist demnach kein isoliertes sensorisches Erlebnis, er beinhaltet neben der sensorischen Komponente eine emotionale Komponente.

Auch in einer Definition von Price wird die emotionale Komponente des Schmerzerlebens explizit genannt. Price definiert Schmerz als “an experience that is comprised of unique somatic or visceral sensory qualities, such as ‘burning’, ‘stinging’, or ‘aching’, combined with a sense of intrusion or threat, or both, and an associated feeling of unpleasantness or other negative emotional feelings” (Price, Verne & Schwartz, 2006, S. 334).

Die Unterscheidung einer sensorischen und einer affektiven Komponente des Schmerzes wird durch Befunde von Rainville und Kollegen gestützt, die durch hypnotische Suggestionen selektiv die Schmerzintensität oder den Schmerzaffekt beeinflussen konnten (Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell & Duncan, 1999). Die Modulation des Schmerzaffekts ging dabei nicht mit einer gleichzeitigen Veränderung der Schmerzintensität einher. Wurde hingegen der sensorische Aspekt des Schmerzerlebens manipuliert, folgten nach einer Modulation der Schmerzintensität auch Änderungen in dem erlebten Schmerzaffekt. Daraus wurde gefolgert, dass die Schmerzintensität den Affekt beeinflussen könne, eine gegenläufige Einflussnahme jedoch nicht möglich sei.

Diese Befunde stützen das Phasenmodell der Schmerzwahrnehmung von Wade und Kollegen (Wade, Dougherty, Archer & Price, 1996). Dieses Modell beschreibt den Schmerzprozess anhand von vier Phasen (siehe Abbildung 1).

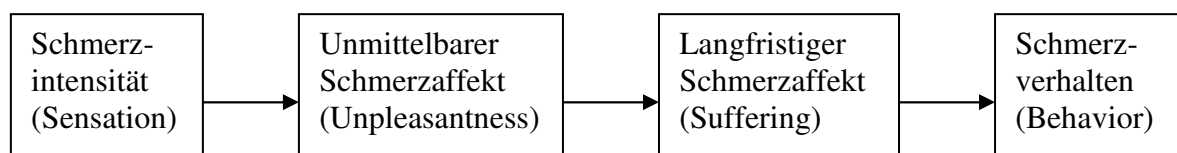


Abbildung 1: Das Vier-Phasen Modell des Schmerzprozesses (nach Wade et al., 1996).

In der ersten, sensorisch-diskriminativen Phase wird die Intensität des Schmerzreizes wahrgenommen, es erfolgt eine erste Bewertung des Schmerzreizes und es kommt zu einer autonomen und somatomotorischen Aktivierung. Die beiden darauffolgenden Phasen beschreiben zwei unterschiedliche emotionale Komponenten des Schmerzprozesses, die sich v. a. durch die dabei ablaufenden kognitiven Prozesse unterscheiden. Dabei handelt es sich um eine Phase mit unmittelbar auf die erste Stufe folgenden unangenehmen Affekten, z.B. Distress. Diese ersten Affekte beinhalten kaum kognitive Prozesse und scheinen in ihrer Ausprägung von der Schmerzintensität abzuhängen. Der primäre Schmerzaffekt wird von den Autoren als wesentlich für die Schmerzerfahrung beschrieben. In der zweiten emotionalen Phase, der dritten Stufe des Modells, treten sekundäre Emotionen auf, die durch kognitive Reflektionen und Prozesse bezüglich der Bedeutung des Schmerzes für das zukünftige Leben ausgelöst werden, z.B. Leid, Frustration, Depression, Angst oder Ärger. Diese Emotionen

sind durch Erfahrungen, Erwartungen, Überzeugungen, Einstellungen oder wahrgenommene Kontrolle beeinflussbar. Die vierte und letzte Stufe des Modells beinhaltet das Schmerzverhalten, wie beispielsweise das Klagen über den Schmerz, das Annehmen einer Schonhaltung, die Beobachtung des Schmerzes etc.

Generell wird davon ausgegangen, dass Schmerz eine multidimensionale Erfahrung ist, die sensorische, affektive, motivationale, kognitive und motorische Komponenten beinhaltet (Chudler & Dong, 1995).

Mense (2004) differenziert z.B. zwischen mehreren Komponenten, die bei verschiedenen Schmerzempfindungen unterschiedlich stark ausgeprägt sein können (siehe Abbildung 2). Die sensorisch-diskriminative Komponente dient der Reizidentifizierung; dazu gehört z.B. die Lokalisation des Reizes, die Bestimmung der Intensität und des Zeitverlaufs. Die affektiv-emotionale Komponente bedingt nach Mense die Schmerzhaftigkeit des Reizes und ist bei somatischem und bei Eingeweideschmerz ausgeprägter als bei Hautschmerz. Die vegetativ-autonome Komponente führt u. a. zu Puls- und Blutdrucksteigerungen. Die motorische Komponente äußert sich in Reflexen, z.B. dem Rückzug eines Körperteils von einem schmerzhaften Reiz. Die psychomotorische Komponente zeigt sich z.B. in mimischen Reaktionen und die kognitive Komponente beinhaltet die bewusste Bewertung der Schmerzen.

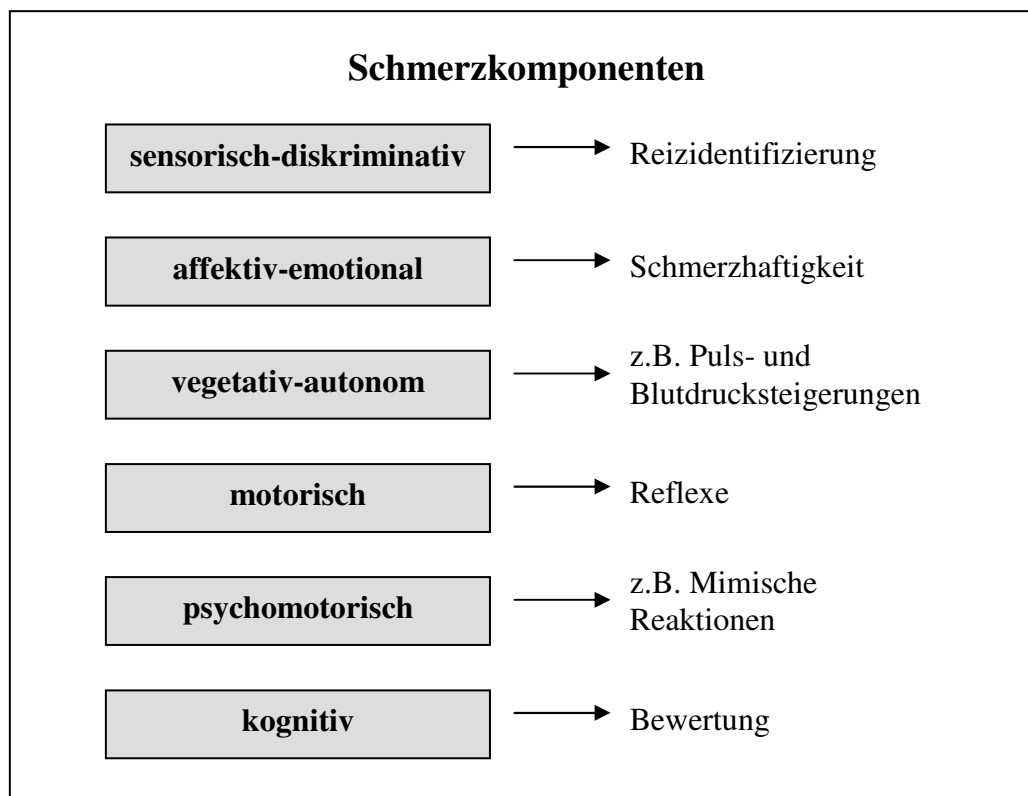


Abbildung 2: Schmerzkomponenten (nach Mense, 2004).

Nach Damasio (2002) erfüllen die biologischen Zustände, die als Schmerz erlebt werden, basale Lebensregulationsfunktionen. Schmerz als Folge einer drohenden oder erfolgten Gewebeschädigung dient dem Schutz des verletzten Gewebes, der Vorbereitung der Heilung und der Vermeidung einer Wundinfektion (Damasio, 2002).

1.2.2 Neuronale Strukturen der Schmerzverarbeitung

Die Definitionen betonen den multidimensionalen Charakter von Schmerz. Dieser spiegelt sich in den Befunden von Studien, die mit Hilfe bildgebender Verfahren die neuronalen Korrelate der Schmerzwahrnehmung beim Menschen untersuchten, wider. Es existiert kein Schmerzzentrum im Gehirn, vielmehr sind eine Vielzahl verschiedener neuronaler Strukturen an der Schmerzwahrnehmung beteiligt (Hofbauer, Rainville, Duncan & Bushnell, 2001). Im Folgenden werden die verschiedenen Stationen, die nozizeptive Informationen durchlaufen, beschrieben. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die zentralen Strukturen der Schmerzverarbeitung.

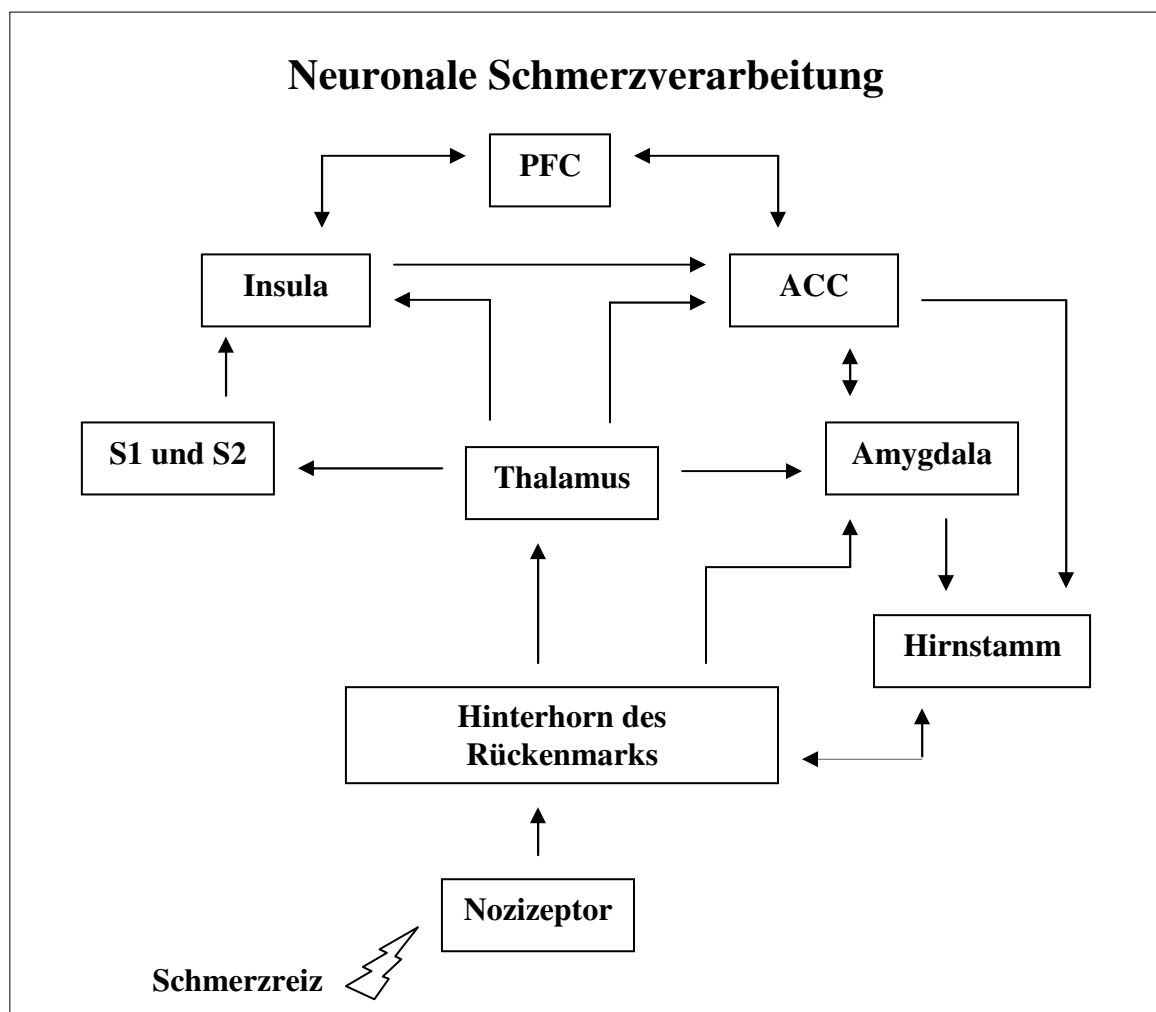


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der zentralen Stationen der Schmerzverarbeitung. PFC: präfrontaler Kortex, ACC: anteriorer zingulärer Kortex, S1 und S2: primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex.

Nozizeptoren. Ein akuter Schmerzreiz erregt Nozizeptoren. Dies sind freie Nervenendigungen, die objektiv schädliche und subjektiv schmerzhaft Reize registrieren und in elektrische Potentiale umwandeln. Nozizeptoren haben eine hohe Reizschwelle und sind ohne Einwirkung von Schmerzreizen nicht aktiv, d.h. generieren keine Aktionspotentiale. Die primären Neurone erstrecken sich von der Nervenendigung in der Körperperipherie bis zur ersten Synapse im Rückenmark. Die Nozizeptoren besitzen teilweise langsam leitende C-Fasern und teils relativ schnell leitende A δ -Fasern, durch die sie mit dem ZNS verbunden sind. Die Impulse der Nozizeptoren gelangen über die Hinterwurzel ins Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks und werden in verschiedenen Laminae auf das zweite nozizeptive Neuron umgeschaltet (Mense, 2004).

Rückenmark. Nozizeptiv spezifische (NS) Neurone, die ausschließlich auf Schmerzreize reagieren, befinden sich in Lamina I, in der A δ -Fasern häufig ihre erste Synapse haben, während C-Fasern sowohl in Laminae I und II als auch in Laminae IV-VI auf das zweite Neuron umgeschaltet werden (Mense, 2004). NS-Neurone weisen eher kleine rezeptive Felder auf und zeigen auf unterschiedliche Formen nozizeptiver Stimulation spezifische Reaktionen. Sie tragen daher vermutlich zur Lokalisation und Bestimmung der Art des nozizeptiven Reizes bei (Price, 2006).

Neben den NS-Neuronen weist das Hinterhorn sogenannte „wide dynamic range“ (WDR) Neurone auf, die sowohl von primären afferenten nozizeptiven Neuronen als auch von niedrigschwelligen mechano-rezeptiven Neuronen Input erhalten. Diese WDR-Neurone reagieren auf einen weiten Intensitätsbereich an Stimulation. Es wird angenommen, dass die WDR-Neurone eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung der sensorischen Schmerzkomponente spielen. So können WDR-Neurone von Affen sehr kleine Veränderungen in der Intensität eines nozizeptiven Stimulus kodieren, während NS-Neurone dazu nicht in der Lage sind (Price et al., 2006).

Die beschriebenen Charakteristika der NS- und WDR-Neurone auf spinaler Ebene scheinen sich in den Hirnarealen, die die nozizeptiven Informationen weiterverarbeiten, größtenteils fortzusetzen (Price, 2006).

Bereits im Rückenmark werden die nozizeptiven Informationen zu motorischen und sympathischen Reflexen verarbeitet (Zimmermann, 1999). Im Rückenmark findet ebenfalls die erste Modifizierung der nozizeptiven Information statt, d.h. die neuronale Aktivität wird dort verstärkt oder abgeschwächt. Der größte Teil der nozizeptiven Fasern bildet zusammen mit nichtnozizeptiven Fasern auf denselben Neuronen im Hals des Hinterhorns (Laminae IV-VI)

Synapsen. Möglicherweise bildet diese konvergente Verschaltung einen ersten Filter für die nozizeptiven Impulse. Vor allem die Information aus tiefer liegenden somatischen Geweben und den Eingeweiden scheint einer starken Hemmung durch die Aktivität in nicht-nozizeptiven afferenten Fasern zu unterliegen (Mense, 2004).

Die Weiterleitung der nozizeptiven Informationen zum Gehirn erfolgt v. a. über den kontralateralen Vorderseitenstrang, der aufgrund seiner Endigungsgebiete in der *Formatio reticularis* und im Thalamus in den *Tractus spinoreticularis* und *Tractus spinothalamicus* unterteilt wird (Zimmermann, 1999). Zwei weitere Bahnen, in denen Schmerzreize weitergeleitet werden, führen vom Hinterhorn über den parabrachialen Kern im Hirnstamm zur Amygdala und zum Hypothalamus (Price, 2002).

Hirnstamm. Die *Formatio reticularis* erstreckt sich über den gesamten Hirnstamm und hat viele Funktionen. Von ihr geht das aufsteigende retikuläre aktivierende System aus, das für Prozesse der Wachheits- und Aufmerksamkeitsteuerung zuständig ist, die auf diesem Weg durch die Nozizeption beeinflusst werden können (Zimmermann, 1999). Zudem sind das Atem- und Kreislaufzentrum in der *Medulla oblongata* Bestandteile der *Formatio reticularis* (Trepel, 2004). Die nozizeptiven Informationen können somit im Hirnstamm auch in die Steuerung von Kreislauf und Atmung integriert werden (Zimmermann, 1999).

Hsieh und Kollegen (1995) untersuchten Probanden, denen sie als Schmerzreiz eine Ethanollösung injizierten, die eine geringfügige körperliche Verletzung hervorruft. Die Autoren konnten eine erhöhte Durchblutung in dem periaquäduktalen Grau (PAG), einer Ansammlung grauer Substanz feststellen, die ebenfalls als Bestandteil der *Formatio reticularis* aufgefasst werden kann (Trepel, 2004). Eine solche Aktivierung des PAG wurde in verschiedenen Studien gefunden (für einen Überblick siehe Hsieh et al., 1995). Sie spiegelt möglicherweise den erhöhten sympathischen Tonus wider, der Teil einer defensiven Reaktion auf aversive Ereignisse ist (Hsieh et al., 1995). Das PAG hat Verbindungen zu limbischen Strukturen und generiert bzw. koordiniert über diese Verbindungen Angst- und Fluchtreflexe (Trepel, 2004).

Price nimmt an, dass die Aktivierung dieser Strukturen während der frühen Schmerzphase auftritt, in der defensive Verhaltensweisen und autonome Reaktionen auftreten (Price, 2000; 2002). Neben autonomen Veränderungen und defensiven Reaktionen kann der Hirnstamm eine Analgesie als Reaktion auf noxische Stimuli initiieren (siehe Abschnitt 1.5).

Thalamus. Der spinothalamische Trakt endet in Kernen des lateralen und medialen Thalamus (Treede, Kenshalo, Gracely & Jones, 1999). Einige der Studien, die die neuronale

Schmerzverarbeitung mit bildgebenden Verfahren untersuchten, berichten eine erhöhte Aktivität des Thalamus während der Schmerzstimulation (Derbyshire et al., 1997). Zudem wurde festgestellt, dass eine elektrische Mikrostimulation des Thalamus Schmerz auslöst (Price, 1995).

Die lateralen Kerne des Thalamus projizieren in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1 und S2) während die medialen Kerne in den zingulären Kortex projizieren (Treede et al., 1999).

Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex (S1, S2). S1 und S2 werden vor allem mit der sensorisch diskriminativen Komponente des Schmerzerlebens in Verbindung gebracht. Die sensorisch diskriminative Komponente beinhaltet die Lokalisation sowie die differenzierte Wahrnehmung der Intensität und Qualität eines Schmerzstimulus (Treede et al., 1999).

Im Hinterhorn, im lateralen Thalamus und im primären somatosensorischen Kortex wurden rezeptive Felder von nozizeptiven Neuronen nachgewiesen, die eine somatotope Organisation aufweisen. Die rezeptiven Felder im S1 sind kleiner als die im Hinterhorn und Thalamus und vermutlich an der Lokalisation eines Schmerzstimulus beteiligt (Treede et al., 1999).

Die Kodierung der Intensität eines Schmerzstimulus wurde für nozizeptive Neurone im S1 und in einem geringeren Ausmaß auch im S2 nachgewiesen (Treede et al., 1999). Bornhövd und Kollegen zeigten in einer fMRT-Studie einen linearen Zusammenhang zwischen kontralateralen Änderungen in der BOLD-Response im S1 und der Stimulusintensität (Bornhövd et al., 2002). Die Autoren berichten ebenfalls Befunde, die auf die Differenzierung zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Stimuli im S2 hinweisen. In dieser Region wurde keine Aktivierung bei nicht-schmerzhaften Reizen festgestellt, jedoch eine von der Schmerzintensität abhängige Aktivierung bei schmerzhaften Reizen. Hofbauer und Kollegen modulierten durch hypnotische Suggestionen selektiv die subjektive Schmerzintensität und konnten mit einer Positron-Emission-Tomographie (PET) signifikante Änderungen im S1 und einen entsprechenden Trend im S2 nachweisen (Hofbauer et al., 2001).

Der somatosensorische Kortex weist anatomische Verbindungen zum insulären Kortex und zu Arealen des posterioren parietalen Kortex auf (Price, 2000).

Insulärer Kortex. Die Insula erhält nozizeptive Informationen direkt aus dem posterioren Teil des ventromedialen Nukleus und weist reziproke Verbindungen zum S2 auf (Treede et al., 1999). Zudem projiziert sie ins limbische System, in die Amygdala (Derbyshire et al., 1997) sowie in frontale Areale und in den zingulären Kortex (Kong et al., 2006). Nach dem

anterioren zingulären Kortex (ACC) war die kontralaterale Insula in PET-Studien die Struktur, in der am häufigsten eine Aktivierung unter Schmerzstimulation nachgewiesen wurde (Treede et al., 1999). Wager und Barrett (2004) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Schmerz eher die dorsale anteriore Insula aktiviert, während Emotionen die ventrale anteriore Insula aktivieren.

Die Insula spielt vermutlich eine Rolle bei der Integration somatosensorischen Inputs mit anderen sensorischen Modalitäten und mit Gedächtnisinhalten. Eine solche Integration ist notwendig für die Evaluation eines Schmerzreizes in Relation zu seinem Gesamtkontext, so dass der Bedrohungsgehalt eines Schmerzstimulus für den Organismus eingeschätzt werden kann. Eine derartige Evaluation kann zu einer Verbindung sensorischen Inputs mit Affekt führen (Price, 2000). Wager und Barrett (2004) vermuten, dass die anteriore Insula an der Bewertung von Situationen hinsichtlich ihrer Relevanz für das Wohlbefinden eines Organismus und der aus dieser Bewertung resultierenden motivationalen Zustände beteiligt ist. Die Insula würde somit die affektiven und reaktionsbezogenen Komponenten des Schmerzes integrieren (Derbyshire et al., 1997).

Läsionsstudien stützen die Annahme über die Rolle der Insula bei der Evaluation eines Schmerzreizes und den daraus resultierenden reaktionsbezogenen Komponenten. Bei Menschen zeigt sich bei einer Schädigung der Insula ein Syndrom von Schmerz Asymbolie, bei dem die destruktive Bedeutung von Schmerz nicht mehr realisiert wird und ein Rückzug von schmerzhaften Reizen nicht mehr stattfindet, obwohl die sensorischen Komponenten des Schmerzes wahrgenommen werden (Price, 2000).

Zingulärer Kortex. Der zinguläre Kortex lässt sich aufgrund seiner Zellanordnungen und seiner Verbindungen zu anderen Strukturen in verschiedene Regionen und Subregionen unterteilen, denen zum Teil unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden. Vogt (2005) unterteilt den zingulären Kortex in den anterioren zingulären Kortex (ACC), den mittigen zingulären Kortex (MCC), den posterioren zingulären Kortex (PCC) und den retrosplenialen Kortex (RSC). Auch die einzelnen Regionen sind nicht einheitlich und lassen sich entsprechend spezifischer Verbindungen und Funktionen in Subregionen unterteilen. Der ACC lässt sich in einen subgenualen (sACC) und einen pregenualen (pACC) Teil gliedern, der MCC in einen anterioren (aMCC) und einen posterioren (pMCC) Teil und der PCC in einen dorsalen (dPCC) und ventralen (vPCC) Teil (Vogt, 2005).

Über den medialen Thalamus erhält der zinguläre Kortex direkten Input von spinalen Schmerzbahnen (Price, 2000). Vor allem im aMCC, aber auch im ACC und im pMCC enden

nozizeptive Projektionen aus dem medialen Thalamus (Vogt, 2005). Zudem erreichen den zingulären Kortex somatosensorische schmerzbezogene Informationen über Bahnen, die aus dem primären und dem sekundären somatosensorischen Kortex zum posterioren parietalen Kortex, zum insulären Kortex und von dort zum zingulären Kortex führen (Price, 2000).

Der ACC weist direkte Projektionen zu subkortikalen autonomen Zentren auf, beispielsweise zum periaquäduktalen Grau (PAG) und zur Amygdala (Vogt, 2005). Der MCC umfasst zwei separate motorische Areale, die ins Rückenmark und in motorische Kortexareale projizieren (Vogt, 2005).

Sowohl Läsionsstudien als auch PET- und fMRT-Studien belegen die Rolle des zingulären Kortex bei der Schmerzverarbeitung (Büchel et al., 2002). Der zinguläre Kortex ist die Region, für die am konsistentesten eine Aktivierung bei Schmerzstimulation festgestellt werden konnte (Hsieh, et al., 1995; Derbyshire et al., 1997). Auch Befunde von Hutchison und Kollegen stützen eine solche Annahme. Die Autoren identifizierten einzelne Neurone im zingulären Kortex, die selektiv auf schmerzhafte mechanische und thermale Stimuli reagierten. Einige Zellen schienen zudem die Antizipation oder die Observation potentieller schmerzhafter Stimuli zu kodieren (Hutchison, Davis, Lozano, Tasker & Dostrovsky, 1999). Auch die Beobachtung schmerzhafter Stimulation bei anderen Menschen führt zu einer Aktivierung im zingulären Kortex (Morrison & Downing, 2007).

Vogt (2005) zeigte in einer Übersichtsarbeit, in der er die durch schmerzhafte thermale Stimulation der Haut ausgelösten Peak-Aktivierungen im zingulären Kortex zusammenfasste, dass es vor allem im MCC zu einer Aktivierung während schmerzhafter thermaler Stimulation kommt.

Der zinguläre Kortex wird vor allem mit der affektiv-motivationalen Komponente des Schmerzerlebens assoziiert. Die affektiv-motivationale Komponente umfasst verschiedene Aspekte, die eng miteinander zusammenhängen: die negative hedonische Qualität und die emotionalen Reaktionen, eine generelle Aktivierung oder Erregung und selektive Aufmerksamkeit auf den Stimulus sowie der Drang, die Schmerzursache zu beenden (Treede et al., 1999). Rainville und Kollegen untersuchten die affektive Schmerzkomponente und erhöhten bzw. minderten durch hypnotische Suggestionen selektiv den Schmerzaffekt, nicht jedoch die Schmerzintensität (Rainville, Duncan, Price, Carrier & Bushnell, 1997). Mit Hilfe einer PET zeigten sie eine höhere Aktivierung bei hohem Schmerzaffekt bzw. eine niedrigere Aktivierung bei geringem Schmerzaffekt im zingulären Kortex, nicht jedoch im somatosensorischen Kortex. Osaka und Kollegen konnten eine Aktivierung des zingulären

Kortex in Folge der Applikation eines affektiven Schmerz implizierenden onomatopoetischen Wortes nachweisen (Osaka, Osaka, Morishita, Kondo & Fukuyama, 2004). Von den verschiedenen Regionen des zingulären Kortex scheint vor allem der pACC an der Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponente beteiligt zu sein (Vogt, 2005).

Auch aufmerksamkeitsbezogene Aspekte der Schmerzwahrnehmung werden vermutlich im zingulären Kortex verarbeitet (Kwan, Crawley, Mikulis & Davis, 2000). Dass es sich bei der Aktivität im zingulären Kortex unter Schmerzbedingungen nicht ausschließlich um durch schmerzbezogene Aufmerksamkeitsprozesse ausgelöste Aktivierung handelt, wurde in zwei Studien nachgewiesen. Derbyshire und Kollegen zeigten in einer PET-Studie, dass unterschiedliche Areale des zingulären Kortex auf die Applikation eines Schmerzstimulus bzw. auf eine Stroop-Aufgabe reagierten (Derbyshire, Vogt & Jones, 1998). Auch Davis und Kollegen konnten in einer fMRT Studie nachweisen, dass die Regionen im zingulären Kortex, die für die Verarbeitung von Schmerzreizen und die Regionen, die für Aufmerksamkeitsprozesse zuständig sind, nicht identisch sind (Davis, Taylor, Crawley, Wood & Mikulis, 1997). Während eines Schmerzreizes kam es zu einer Aktivierung im zingulären Kortex (Brodmann-Areal 24), wobei die Lokalisation von Person zu Person variierte. Die Aktivierung in dieser Region korrelierte mit der von der Person berichteten Schmerzintensität. Während der Aufmerksamkeit erfordernden Aufgabe kam es zu einer erhöhten Aktivierung in einer relativ zum Ort der Schmerzaktivierung anterioren oder superioren Region (Davis et al., 1997).

Obwohl der zinguläre Kortex vor allem mit der affektiv motivationalen Komponente des Schmerzerlebens in Verbindung gebracht wird, deuten die Befunde einiger Studien darauf hin, dass der zinguläre Kortex (pACC und MCC) ebenfalls an der Verarbeitung der Schmerzintensität beteiligt ist (Bornhövd et al., 2002; Büchel et al., 2002).

Der MCC spielt sehr wahrscheinlich eine Rolle bei der skelettmotorischen Orientierung des Körpers als Reaktion auf einen schmerzhaften Reiz (Vogt, 2005). Die Nachbarschaft nozizeptiver und motorischer Areale im zingulären Kortex deutet nach Ansicht von Rainville und Kollegen (1997) auf lokale Verbindungen hin, die sofortige verhaltensbezogene Reaktionen erlauben. Die Autoren vermuten, dass das Ausmaß an schmerzbezogener Aktivität im zingulären Kortex die emotionalen und verhaltensbezogenen Schmerzreaktionen des Individuums determiniert. Auch Bornhövd und Kollegen (2002) sowie Büchel und Mitarbeiter (2002) nehmen an, dass der zinguläre Kortex die verschiedenen Informationen

über einen schmerzhaften Stimulus integriert und über seine Projektionen zu den supplementären und zingulären motorischen Kortexarealen adäquate Reaktionen generiert.

Insgesamt betrachtet scheint der zinguläre Kortex eine zentrale Rolle bei der Schmerzverarbeitung zu spielen. Er integriert vermutlich nozizeptive somatosensorische Informationen aus dem primären und sekundären somatischen Kortex und kognitiv evaluative Informationen über den Bedrohungsgehalt des Schmerzreizes aus Arealen des posterioren parietalen Kortex und der Insel mit affektiven und aufmerksamkeitsbezogenen Komponenten der Schmerzwahrnehmung. Über mögliche Verbindungen des zingulären Kortex zum präfrontalen Kortex werden diese Informationen möglicherweise mit Bewertungs- und Planungsprozessen sowie Reaktionsprioritäten für schmerzbezogene Verhaltensweisen koordiniert (Price, 2000).

Amygdala. Eine Region, die eng mit dem ACC verknüpft ist, ist die Amygdala. Dieser subkortikalen Region wird ebenfalls eine wichtige Bedeutung bei der Schmerzverarbeitung vor allem in Bezug auf die affektive Komponente des Schmerzerlebens zugesprochen (Schneider et al., 2001).

Die Amygdala ist eine mandelförmige Struktur, die sich aus mehreren anatomisch und funktionell verschiedenen Kernen zusammensetzt (Neugebauer, Li, Bird & Han, 2004). Sensorische Informationen gelangen vor allem über den lateralen Kern in die Amygdala. Ebenfalls über den lateralen und auch über den basolateralen Kern der Amygdala erreichen affektive und kognitive Informationen aus dem Thalamus und kognitiven Arealen die Amygdala. Der laterale Kern und der basolaterale Kern projizieren in den zentralen Kern der Amygdala. Über spinothalamische und spinothalamische Schmerzbahnen gelangen nozizeptive Informationen aus dem Thalamus, der Insel und dem ACC in den beschriebenen lateralen-basolateralen-zentralen-Kern-Kreislauf. Zudem gelangen nozizeptive Informationen über die spino-parabrachiale-amygdaloide Schmerzbahn sowie durch direkte Projektionen aus dem Rückenmark in den latero-capsularen zentralen Kern der Amygdala (Neugebauer et al., 2004). Die direkte spinale Verbindung ist möglicherweise an Aspekten des primären Schmerzaffektes beteiligt (Price, 2000, 2002).

Der zentrale Kern integriert die Informationen aus den anderen Kernen der Amygdala und weist als Output-Region Verbindungen zum insulären Kortex, ACC, orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, Thalamus, Hypothalamus, zu den Basalganglien und Hirnstammarealen auf. Zu den Hirnstammarealen zählen u. a. das periaquäduktale Grau, der parabrachiale Kern, die Formatio reticularis und die ventrolaterale Medulla (Neugebauer et al., 2004). Über ihre

vielfältigen Verbindungen kann die Amygdala Prozesse beeinflussen, die auch bei der Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle spielen, z.B. Aufmerksamkeit, motorische Programme, wie beispielsweise Vermeidungsverhalten, und vegetative Reaktionen (Vaitl, Schienle & Stark, 2003).

Der zentrale Kern der Amygdala weist nozizeptive Neurone auf, wobei die Neurone zumeist große, häufig bilaterale, rezeptive Felder haben, die Informationen aus dem gesamten Körper erhalten können, was gegen eine sensorisch diskriminative Rolle der Amygdala spricht. Es wurden verschiedene Arten von Neuronen identifiziert. Dies sind zum einen spezifisch nozizeptive Neurone, die nur durch Noxen aktiviert werden. Zum anderen existieren multirezeptive Neurone, die auch auf nicht-schmerzhaft Reize reagieren, jedoch stärker durch nozizeptive Stimuli aktiviert werden. Weiterhin wurden Neurone identifiziert, die unter normalen Bedingungen keine somatischen rezeptiven Felder beinhalten, sowie inhibierte Neurone, die eine Reduktion der Hintergrundaktivität als Reaktion auf einen noxischen Reiz zeigen (Neugebauer et al., 2004).

Einige der Studien, die die Schmerzverarbeitung mit Hilfe bildgebender Verfahren untersuchten, konnten Änderungen in der Amygdala-Aktivierung unter Schmerzbedingungen nachweisen (Neugebauer et al., 2004). Insgesamt sind die Befunde jedoch uneinheitlich. Bingel und Kollegen konnten in ihrer Studie eine bilaterale Aktivierung der Amygdala als Reaktion auf einen unilateral applizierten Schmerzreiz feststellen (Bingel et al., 2002). Derbyshire et al. (1997) verglichen in einer PET-Studie schmerzhafte Reize unterschiedlicher Intensität mit nicht schmerzhaften Reizen und fanden eine verminderte Durchblutung der Amygdala bei schmerzhaften Reizen. Schneider et al. (2001) hingegen konnten in einer fMRT-Studie eine verstärkte Aktivierung der rechten Amygdala nachweisen, während Hsieh, und Kollegen (1995) in einer PET-Studie zwar eine erhöhte Durchblutung der linken Amygdala auf einen Schmerzreiz zeigen konnten, diese jedoch nicht signifikant wurde. Schneider et al. (2001) vermuten, dass in vielen Studien keine Amygdala-Aktivierung während der Schmerzwahrnehmung nachgewiesen werden konnte, da die Mehrheit der verwendeten Schmerzstimuli keinen Schmerz mit starken emotionalen Reaktionen hervorrufen konnte. Neugebauer und Kollegen (2004) verweisen auf die Schwierigkeit einer angemessenen Selektion und Definition der Baseline-Aktivität, da die Amygdala an einer Vielzahl von Hirnfunktionen beteiligt ist und Neurone besitzt, die auf eine große Anzahl von Stimuli und Bedingungen reagieren.

Präfrontale Kortex. Der präfrontale Kortex lässt sich in verschiedene Regionen unterteilen, denen zum Teil unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden. Der orbitofrontale Kortex ist an Kontrollfunktionen und Lernprozessen beteiligt und wird zudem mit der Analyse von Verstärkerkontingenzen sowie den mit Änderungen in den Kontingenzen verbundenen raschen Verhaltensänderungen in Verbindung gebracht. Der mediale präfrontale Kortex ist an Bewertungs- und Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt und überwacht externe und intern-viszerale Reize im Hinblick auf ihre motivationale Bedeutung (Vaitl, im Druck). Der laterale PFC wird mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert und ist an der Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen beteiligt (Davidson & Irwin, 1999; Lewis, 2005). Die verschiedenen präfrontalen Areale sind möglicherweise an verschiedenen Prozessen während der Wahrnehmung eines noxischen Reizes beteiligt: kognitive Bewertung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Faymonville et al., 2003).

Verschiedene experimentelle Schmerzstudien zeigten eine Aktivierung des präfrontalen Kortex (für einen Überblick siehe Hsieh et al., 1995). Somatosensorische Informationen erhält der präfrontale Kortex über Verbindungen zum sekundären somatosensorischen Kortex (Miller & Cohen, 2001). Die Rolle des präfrontalen Kortex bei der Schmerzverarbeitung zeigte sich ebenfalls bei der Beobachtung von Patienten mit präfrontaler Lobotomie (Price, 2006). Die präfrontale Lobotomie ist ein Operationsverfahren, bei dem die Nervenfasern zwischen Thalamus und präfrontalem Kortex durchtrennt werden. Dieses Verfahren wurde ca. Mitte des letzten Jahrhunderts zur Behandlung mentaler Störungen eingesetzt (Uchino, Kato, Yuzuriha, Takashima & Kudo, 2001). Eine präfrontale Lobotomie führt zu Veränderungen in den emotionalen Reaktionen und in der kognitiven Verarbeitung von Schmerz. Patienten mit präfrontaler Lobotomie nehmen den Schmerz wahr, zeigen jedoch kaum spontane affektive Reaktionen wie Leiden oder Besorgnis über die Implikationen des Schmerzes für den Körper und das zukünftige Leben. Nur wenn die Aufmerksamkeit der Patienten auf den Schmerzreiz gerichtet wird, nehmen sie die Bedrohung durch den Schmerz wahr. Die Lobotomie beeinträchtigt vermutlich die spontanen Evaluationen des Schmerzreizes (Price, 2006).

Basalganglien. Zu den Basalganglien zählt eine große Anzahl von subkortikalen Kernen. Zu diesen Kernen gehören auch der Nucleus caudatus, das Putamen, der Globus pallidus und die Substantia nigra. Aufgrund ähnlicher funktionaler Eigenschaften und Cytoarchitektur werden der Nucleus caudatus und das Putamen häufig als das Striatum zusammengefasst. Die Substantia nigra ist nicht im Telencephalon, sondern im Mesencephalon lokalisiert, wird jedoch von vielen Autoren zu den Strukturen der Basalganglien gezählt, da sie enge

funktionale und anatomische Verbindungen mit anderen Kernen der Basalganglien aufweist (Chudler & Dong, 1995).

Nozizeptive Informationen können die Basalganglien über Afferenzen aus verschiedenen Gebieten, z.B. dem cerebralen Kortex, dem medialen und dem posterioren Thalamus, der Amygdala, dem parabrachialen Areal oder dem dorsalen Nucleus raphe, erreichen. Viele der Efferenzen, die die Basalganglien verlassen, projizieren zurück in die Gebiete, aus denen Afferenzen in das Striatum projizieren. Diese neuronalen Schleifen stellen möglicherweise Regulierungsmechanismen für die Feedforward- oder Feedback-Verarbeitung von nozizeptiven Informationen dar, die für die Anpassung von Bewegungen als Antwort auf nozizeptive Stimuli genutzt werden können (Chudler & Dong, 1995).

Befunde aus experimentellen und klinischen Studien zeigen, dass die Basalganglien an der Verarbeitung nozizeptiver Informationen beteiligt sind. Es wird angenommen, dass die Basalganglien an den sensorisch diskriminativen Aspekten des Schmerzerlebens beteiligt sind und motorische Reaktionen auf einen Schmerzstimulus abstimmen. Diskutiert wird ebenfalls eine Rolle der Basalganglien bei den affektiven und kognitiven Komponenten des Schmerzerlebens sowie bei der Modulation nozizeptiver Informationen. Projektionen aus dem zingulären Kortex, der Amygdala und dem präfrontalen Kortex (Gebiete, die an emotionalen Prozessen beteiligt sind) in die Substantia nigra und in das Striatum deuten auf die Beteiligung der Basalganglien an der affektiven Dimension des Schmerzes hin (Chudler & Dong, 1995).

Die Basalganglien verarbeiten sowohl nicht-schmerzhaft als auch schmerzhaft somatosensorische Informationen. Nozizeptive Neurone im Striatum und in der Substantia nigra kodieren die Intensität noxischer Stimuli. Diese Kodierung ist möglicherweise mit der Abstufung motorischer Reaktionen bei der Konfrontation mit einem Schmerzreiz assoziiert. Andere Neurone der Basalganglien kodieren keine Stimulusintensität, antworten jedoch selektiv auf nozizeptive Stimuli. Sie signalisieren möglicherweise das Vorhandensein schädlicher Stimuli oder koordinieren eine entsprechende motorische Reaktion auf solch einen Stimulus (Chudler & Dong, 1995).

Hypothalamus. Auch der Hypothalamus erhält direkten spinalen nozizeptiven Input. Über diese Verbindung werden vermutlich autonome Prozesse durch nozizeptive Informationen beeinflusst (Price, 2002).

Konsistenz der Befunde. Befunde einer PET-Studie von Derbyshire und Kollegen (1997) deuten darauf hin, dass sich die Anzahl aktivierter Hirnregionen mit steigender

Schmerzintensität erhöht. Bis auf wenige Ausnahmen scheinen die zentralen Reaktionen auf einen schmerzhaften Stimulus in linearer Beziehung zu der subjektiven Intensität des Reizes zu stehen. Die zum Teil inkonsistenten Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich der an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Strukturen können möglicherweise eine Konsequenz unterschiedlicher Stimulusintensitäten in den einzelnen Studien sein (Derbyshire et al., 1997).

Treede und Kollegen (1999) kommen in ihrem Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass es bis auf einige Kontroversen über Details eine bemerkenswerte Konsistenz bezüglich der kortikalen Repräsentation von Schmerz über die von ihnen gesichteten Studien hinweg gibt. Zu den Strukturen, die relativ konsistent mit der neuronalen Schmerzverarbeitung assoziiert werden, gehören die Insula, der ACC, der S1 und S2 sowie der präfrontale Kortex.

1.3 Emotionen

Im Bereich der Emotionsforschung gibt es viele offene Fragen, bei denen bislang kein Konsens gefunden wurde. So gibt es keine einheitliche Definition von Emotionen und Kontroversen über verschiedene Themen wie beispielsweise die Existenz von Basisemotionen, die Anzahl der existierenden Emotionen, die Universalität emotionaler Reaktionsmuster über verschiedene Kulturen hinweg oder das Auftreten spezifischer physiologischer Muster bei verschiedenen Emotionen (LeDoux, 1995). Biologisch orientierte Emotionstheorien beruhen jedoch auf einigen gemeinsamen Grundannahmen (Vaitl, Schienle & Stark, 2003). So werden Emotionen als Produkte der Evolution angesehen, die den Organismus darauf vorbereiten sollen, in adaptiver Weise mit der Umwelt zu interagieren. Die Modelle gehen zudem davon aus, dass Emotionen in verschiedenen Hirnstrukturen verankert sind, deren neuronale Schaltkreise eine rasche Informationsverarbeitung von externen Reizen gewährleisten, so dass eine schnelle Anpassung des Verhaltens möglich ist. Zudem wird allgemein angenommen, dass Emotionen unabhängig von der bewussten Wahrnehmung oder Beschreibbarkeit auftreten können. Erst durch eine neokortikale Verarbeitung werden Emotionen bewusst und können verbal ausgedrückt werden (Vaitl et al., 2003). Der Schwerpunkt des folgenden Abschnittes wird auf den neurobiologischen Emotionsmodellen liegen.

1.3.1 Neurobiologische Emotionsmodelle

Die verschiedenen neurobiologischen Emotionsmodelle lassen sich anhand der Annahmen über die ihnen zugrunde liegenden Subsysteme klassifizieren. Abbildung 4 gibt einen Überblick über verschiedene Emotionsmodelle.

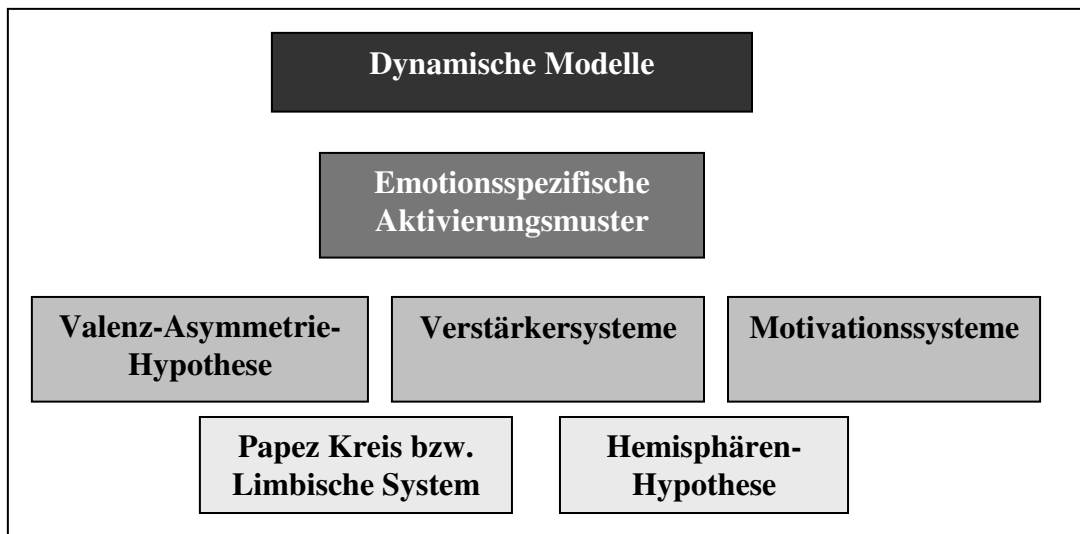


Abbildung 4: Verschiedene Emotionsmodelle.

Einige neurobiologische Modelle gehen von einem universellen Emotionssystem im Gehirn aus, das für die Verarbeitung aller Emotionen zuständig ist. Zu diesen Modellen gehören das „Limbische System“ und die „Hemisphären-Hypothese“. Andere Modelle beruhen auf der Annahme, dass es neuronale Subsysteme gibt, die distinkte Dimensionen von Emotionen verarbeiten. Zu diesen Modellen zählen die „Valenz-Asymmetrie-Hypothese“, das Modell von Rolls (2000), das Emotionen als Resultat von Belohnung und Bestrafung definiert und die Theorie zweier Motivationssysteme im Gehirn. Von emotionsspezifischen Aktivierungsmustern im Gehirn gehen beispielsweise Modelle aus, die auf der Annahme beruhen, dass es Basisemotionen gibt. Dynamische Modelle der Emotionsverarbeitung gehen schließlich davon aus, dass Emotionen in Netzwerken neuronaler Strukturen verarbeitet werden, die sich bidirektional beeinflussen, so dass emotionale und kognitive Prozesse untrennbar miteinander verbunden sind. Die verschiedenen Modelle werden im Folgenden kurz vorgestellt.

1.3.1.1 Modelle eines universellen neuronalen Emotionssystems

Mitte des letzten Jahrhunderts suchten Forscher nach einem universellen neuronalen System für die Verarbeitung von Emotionen (Rogan & LeDoux, 1996). Papez formulierte eines der ersten Modelle der neuronalen Emotionsverarbeitung, den sogenannten „Papez-Kreis“. Über diesen Schaltkreis aus verschiedenen Strukturen (zingulärer Gyrus, Hippokampus, Mammillarkörper und Thalamus) sollten emotionale Inhalte mit kognitiven verknüpft werden (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003). Der „Papez-Kreis“ wurde im Laufe der Zeit mehrfach

hinsichtlich der ihn umfassenden anatomischen Strukturen und den ihnen zugesprochenen Funktionen revidiert und erweitert. So prägte MacLean (1967) den Begriff des Limbischen Systems, eine Erweiterung des „Papez-Kreises“. Bis heute existiert keine allgemein akzeptierte Definition dieses Systems. Ursprünglich wurden der Thalamus, der Hypothalamus, der Hippocampus und der zinguläre Kortex sowie weitere Strukturen wie die Amygdala und das Septum zum Limbischen System gezählt. Diese Gruppe spezialisierter Hirnstrukturen sollte für die gesamte emotionale Verarbeitung zuständig sein (Pessoa, 2008). Neuere neurowissenschaftliche Studien zeigen, dass der „Papez-Kreis“ oder das Modell des Limbischen Systems nicht geeignet sind, die emotionale Verarbeitung hinreichend zu erklären (Murphy, Nimmo-Smith & Lawrence, 2003). Das Modell hatte jedoch einen starken Einfluss auf die Forschung, da es Wissenschaftler dazu anregte, nach spezifischen und komplexen neuronalen Netzwerken zu suchen, die an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind (Davidson et al., 2000).

Ein weiteres Modell, das von einem einheitlichen System zur Emotionsverarbeitung ausgeht, schreibt der rechten Hemisphäre eine entscheidende Rolle bei der Emotionsverarbeitung zu („Rechte-Hemisphären-Hypothese“). Eine Meta-Analyse neurowissenschaftlicher Emotionsstudien von Murphy und Kollegen (2003) zeigt, dass auch diese Hypothese durch die empirischen Daten nicht gestützt wird. Emotionen werden sowohl in der rechten als auch in der linken Hemisphäre verarbeitet. Die Idee eines einzigen integrierten neuronalen Systems der Emotionsverarbeitung lässt sich nach heutigem Erkenntnisstand nicht aufrechterhalten.

1.3.1.2 Dimensionale Ansätze neurobiologischer Emotionsmodelle

Alternative Emotionsmodelle gehen davon aus, dass es neuronale Subsysteme gibt, die distinkte Dimensionen von Emotionen kodieren (Murphy et al., 2003). Dimensionale Ansätze beruhen auf der Überlegung, dass Emotionen durch eine kleine Anzahl an Dimensionen, wie beispielsweise Valenz oder Erregung, beschreibbar sind. Ein neurobiologisches Modell, das auf einem solchen Ansatz basiert, ist das „Valenz-Asymmetrie-Modell“. Es sagt eine unterschiedliche Beteiligung der rechten und linken Hemisphäre an der Verarbeitung positiver und negativer Emotionen vorher.

Ein anderes Emotionsmodell wurde von Rolls (2000) beschrieben. Dieser definiert Emotionen als Zustände, die durch Belohnungen oder Bestrafungen ausgelöst werden. Unterschiedliche Emotionen ergeben sich entsprechend diesem Modell, je nachdem, ob sich Belohnungen oder Bestrafungen einstellen oder ausbleiben. So kann beispielsweise Freude durch eine erfolgte Belohnung ausgelöst werden, während Ärger durch das Ausbleiben einer erwarteten

Belohnung auftreten kann. Durch die Bewertung eines Stimulus hinsichtlich seines Belohnungs- bzw. Bestrafungspotential werden Ziele für das Verhalten in einer Situation spezifiziert. Es können Verhaltensweisen zur Vermeidung von Bestrafung oder zur Sicherstellung der Belohnung erfolgen. Belohnungen und Bestrafungen können als Verstärker definiert werden. Löst ein Stimulus ein Verhalten aus, das sich als zielführend im Hinblick auf die Belohnung bzw. Bestrafung erweist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Verhalten in der Zukunft auftritt, bei Verhaltensweisen, die sich als nicht zielführend erweisen, vermindert sich die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens. Es lassen sich primäre Verstärker, d.h. ungelernte, und sekundäre, d.h. durch Assoziationen mit primären Verstärkern gelernte, Verstärker unterscheiden. An der Emotionsverarbeitung im Gehirn sind, entsprechend der Annahmen dieses Modells, Systeme beteiligt, die potentielle positive und negative Verstärker bewerten und entsprechende Verhaltensweisen einleiten. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Amygdala und der orbitofrontale Kortex. Die Amygdala soll nach diesem Modell an der Entstehung von Assoziationen zwischen Reizen und Belohnung bzw. Bestrafung entscheidend beteiligt sein. Der orbitofrontale Kortex hingegen wird vor allem mit der Speicherung des Belohnungswertes primärer Verstärker, aber auch mit der Neu- und Umbewertung von Verstärkern assoziiert. Über Verbindungen zum Hypothalamus, Hirnstamm und in die Basalganglien können autonome und motorische Reaktionen angestoßen werden (Rolls, 2000).

Ein anderer dimensionaler Ansatz klassifiziert Emotionen nach den mit ihnen assoziierten Handlungstendenzen. Zwei Reaktionsmuster, die als grundlegend für adaptives Verhalten angesehen werden, sind Annäherung und Rückzug bzw. Vermeidung. Angenommen wird, dass diesen Handlungstendenzen zwei verschiedene Motivationssysteme zugrunde liegen. Das Annäherungs- bzw. appetitive System reagiert auf Stimuli, die das Überleben der Spezies begünstigen, generiert verschiedene Formen von Affekt, die mit Annäherung assoziiert sind, und erleichtert appetitives Verhalten. Das Rückzugs- bzw. aversive System wird durch Stimuli aktiviert, die den Organismus bedrohen, es generiert verschiedene Formen von Affekt, die mit Rückzug assoziiert sind, und bahnt den Rückzug des Individuums von aversiven Stimuli (Lang, 1995; Davidson & Irwin, 1999). Während einige Autoren positive bzw. negative Emotionen mit dem Annäherungs- bzw. Rückzugssystem gleich setzen, betonen andere, dass sich das „Annäherung-Rückzugs-Modell“ auf zielgerichtete Emotionen bezieht und daher nicht für alle Emotionen gilt. So wird beispielsweise Trauer als negative Emotion eher mit Rückzug assoziiert, während Ärger, ebenfalls eine negative Emotion, eher mit Annäherung in Verbindung gebracht wird (Murphy et al., 2003).

Es gibt unterschiedliche Theorien darüber, wie die beiden Motivationssysteme im Gehirn repräsentiert sind. Werden die beiden Systeme als unabhängig voneinander angesehen, sind vermutlich auch ihre neuronalen Korrelate unabhängig voneinander oder nur wenig miteinander vernetzt. Dementsprechend sollten verschiedene neuronale Strukturen an der Annäherung und Vermeidung beteiligt sein und es bei positiven und negativen Emotionen selektive Antworten verschiedener Gehirnareale geben. Wird davon ausgegangen, dass die beiden Motivationssysteme nicht unabhängig voneinander sind, z.B. wenn positive und negative Emotionen als gegensätzliche Enden eines Valenzkontinuums aufgefasst werden, könnte es zentrale Strukturen im Gehirn geben, die mit beiden Systemen assoziiert sind. In einem solchen Fall sollten bei positiven und negativen Emotionen die gleichen oder ähnliche Strukturen beteiligt sein (Lane et al., 1997c; Stark et al., 2005).

Eine Variation des „Valenz-Asymmetrie-Modells“ besagt, dass anteriore Teile der rechten und der linken Hemisphäre unterschiedlich an der Verarbeitung von Emotionen, die mit Annäherung bzw. Rückzug assoziiert werden, beteiligt sind (Murphy et al., 2003). Davidson und Irwin (1999) diskutieren ein System von miteinander verbundenen neuronalen Strukturen, die verschiedene Funktionen bei der Emotionsverarbeitung einnehmen sollen. Zu diesem System gehören präfrontale Kortexareale, die Amygdala, das ventrale Striatum, der anteriore zinguläre Kortex und die Insula. Vor allem rechte und linke präfrontale Kortexareale sollen unterschiedlich an der Verarbeitung positiver und negativer Emotionen beteiligt sein. Während der linke präfrontale Kortex, aber auch andere Strukturen wie das ventrale Striatum, an der Generierung positiver, mit Annäherung assoziierter Emotionen beteiligt sein sollen, werden der rechte präfrontale Kortex und die Amygdala eher mit der Entstehung negativer, mit Rückzug assoziierter Emotionen in Verbindung gebracht.

Während die Befunde der Metaanalyse von Murphy und Kollegen (2003) das „Valenz-Asymmetrie-Modell“ nicht stützen, das Muster an neuronaler Aktivität bei positiven und negativen Emotionen war relativ symmetrisch in beiden Hemisphären, zeigten sich zum Teil Belege für das „Annäherung-Rückzugs-Modell“. Bei Emotionen, die mit Annäherung assoziiert werden, wurde mehr Aktivierung in der linken als in der rechten Hemisphäre festgestellt. Die Aktivität bei Emotionen, die mit Rückzug assoziiert werden, war jedoch symmetrisch über beide Hemisphären verteilt (Murphy et al., 2003).

1.3.1.3 Neurobiologische Emotionsmodelle mit mehreren Subsystemen

Neben den neurobiologischen Modellen, die auf dimensional Ansätzen zur Beschreibung von Emotionen beruhen, existieren andere neurobiologische Modelle, die auf kategorialen

Ansätzen basieren. Diese kategorialen neurobiologischen Emotionsmodelle gehen anders als beispielsweise das Modell des „Limbischen Systems“ oder die „Hemisphären-Hypothese“ nicht davon aus, dass es ein einheitliches bzw. zwei separate Emotionssysteme gibt, die für die Verarbeitung aller emotionalen Prozesse zuständig sind. Gemäß dieser Modelle existiert eine bestimmte Anzahl an Basisemotionen, die durch Affektprogramme gesteuert werden. Diese Affektprogramme wiederum sollen in diskreten neuronalen Regionen bzw. Systemen verankert sein (Murphy et al., 2003). Ein prominenter Vertreter dieses Ansatzes ist Ekman (1992), der als ein wichtiges Ziel neurowissenschaftlicher Studien die Identifikation der distinkten neuronalen Aktivierungsmuster für die verschiedenen Basisemotionen formuliert.

Auch Panksepp (2000) geht von distinkten emotionsspezifischen neuronalen Systemen aus. Er unterscheidet zwischen drei Kategorien von affektiven Prozessen. Zur ersten Kategorie zählt er gefühlsmäßige Reaktionen wie beispielsweise Hunger, guter Geschmack oder auch Schmerz. Diesen basalen affektiven Zuständen liegen seiner Ansicht nach einfache Schaltkreise in Regionen des Hirnstamms zugrunde. Die zweite Kategorie umfasst die sogenannten Basisemotionen, wie Angst, Ärger, Trauer oder Freude, die in distinkten Emotionssystemen in subkortikalen Regionen verarbeitet werden sollen. Diese Emotionen können nach Ansicht von Panksepp zwar kortikale Prozesse anregen, entsprechende kortikale Prozesse sind jedoch nicht nötig, um den Affekt zu generieren. Zur dritten Kategorie zählt Panksepp Emotionen, die durch die Beteiligung höherer kognitiver Prozesse entstehen, wie beispielsweise Scham, Schuld, Empathie oder Eifersucht, und an deren Verarbeitung kortikale Regionen beteiligt sind. Panksepp beschreibt sieben spezifische Systeme im Gehirn, die für die Verarbeitung der Basisemotionen zuständig sein sollen: das appetitive Motivationssystem, das Wutsystem, das Furchtsystem, das Lustsystem, das Paniksystem, das Spielsystem und das „Füreinander-Sorgen“-System. Diese von Panksepp beschriebenen neuronalen Emotionssysteme umfassen verschiedene subkortikale Strukturen und neurochemische Substanzen. So geht Panksepp beispielsweise davon aus, dass an der Verarbeitung von Furcht die Amygdala, der Hypothalamus und das PAG beteiligt sind, wobei er der Amygdala eine zentrale Rolle bei der Furchtverarbeitung zuschreibt. Das appetitive Motivationssystem ist nach Auffassung von Panksepp vor allem mit dem dopaminergen Belohnungssystem, zu dem v. a. der Nucleus accumbens und das ventrale tegmentale Areal gezählt werden, assoziiert. Einige neuronale Strukturen sind an verschiedenen Emotionssystemen beteiligt. Das PAG beispielsweise ist Bestandteil aller Emotionssysteme, der Nucleus accumbens ist Teil des Motivationssystems, die Amygdala und der Hypothalamus spielen sowohl im Wut- als auch

im Furcht- und im Lustsystem eine Rolle, der ACC ist Teil des Panik- und des „Sich Sorgen“-Systems.

Eine weitere Emotionstheorie wurde von Damasio (2001; 2002) formuliert. Dieser sieht Emotionen als Teil eines neuronalen Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Homöostase eines Organismus (Damasio et al., 2000). Dieser Mechanismus basiert auf Strukturen, die den gegenwärtigen Zustand des Organismus regulieren, indem sie spezifische Aktionen des Skelettmuskelsystems sowie chemische und neuronale Prozesse auslösen, die auf das innere Milieu, das Organsystem und telencephalische Strukturen wirken. Die Konsequenzen solcher Reaktionen sind in subkortikalen regulierenden Strukturen und im cerebralen Kortex repräsentiert. Diese Repräsentationen wiederum konstituieren nach Ansicht von Damasio und Kollegen einen entscheidenden Aspekt der neuronalen Basis der Emotionen (Damasio et al., 2000). Dementsprechend geht auch Damasio nicht davon aus, dass es ein Hirnzentrum für die Verarbeitung von Emotionen gibt, sondern dass verschiedene Strukturen in unterschiedlichem Ausmaß an der Verarbeitung verschiedener Emotionen beteiligt sind. Damasio unterscheidet u. a. zwischen primären und sekundären Emotionen. Die primären Emotionen sind angeborene emotionale Reaktionen, die v. a. in der Amygdala, im anterioren zingulären Kortex, im Hypothalamus, im basalen Vorderhirn und in Kernen des Hirnstammes verarbeitet werden, während die sekundären Emotionen durch Lernerfahrungen erworbene komplexere Emotionen sind, an deren Verarbeitung neben den oben genannten Strukturen auch neokortikale Regionen beteiligt sind.

Die neuronale Verarbeitung von Emotionen geschieht gemäß dieser Emotionsmodelle in spezifischen neuronalen Strukturen, wobei einige Strukturen mit der Verarbeitung verschiedener Emotionen assoziiert werden, während andere Strukturen spezifisch an der Verarbeitung einer bestimmten Emotion beteiligt sein sollen. So wurden beispielsweise die Amygdala vor allem mit der Verarbeitung von Furcht und die Insula mit der Verarbeitung von Ekel in Verbindung gebracht. Generell wird angenommen, dass die verschiedenen Emotionen durch spezifische Aktivierungsmuster gekennzeichnet sind. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer Metaanalyse von Murphy und Kollegen (2003) zum Teil bestätigt. Für Furcht, Ärger und Ekel wurden jeweils spezifische Aktivierungsmuster identifiziert, während sich die Aktivierungsmuster von Freude und Trauer jedoch nicht überzufällig unterschieden. Angst war vor allem mit der Aktivierung der Amygdala assoziiert, Ekel mit der Aktivierung der Insula und des Globus pallidus und Ärger ging häufig mit einer Aktivierung des lateralen orbitofrontalen Kortex einher. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass einige Strukturen relativ spezifisch mit bestimmten Emotionen assoziiert sind. Andere Befunde der Metaanalyse

von Murphy und Kollegen (2003) deuten darauf hin, dass einigen Strukturen wie dem ACC und dem medialen präfrontalen Kortex eine generelle Rolle bei der Emotionsverarbeitung zukommt. Diese Strukturen zeigen unabhängig von einer spezifischen Emotion eine generelle Aktivierung bei emotionaler Stimulation und sind vermutlich an bei verschiedenen Emotionen gleichermaßen auftretenden Prozessen beteiligt.

Die Ergebnisse bisheriger Metaanalysen sind jedoch zum Teil inkonsistent. So deuten die Befunde der Metaanalysen von Phan und Kollegen (2002) sowie von Murphy und Mitarbeitern (2003) darauf hin, dass die Amygdala zwar zum Teil auch bei anderen Emotionen, vor allem jedoch bei Furcht aktiviert ist. Eine weitere relativ neue Metaanalyse von Sergerie und Kollegen (2008) zeigt jedoch, dass es mehr Studien gibt, in denen eine Aktivierung der Amygdala bei positiven Emotionen, nicht jedoch bei negativen Emotionen wie z. B. Furcht nachgewiesen wurde. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Metaanalysen spiegeln vermutlich die Plurifunktionalität der verschiedenen an der Emotionsverarbeitung beteiligten neuronalen Strukturen wider (Vaitl, im Druck). So ist nach neueren Erkenntnissen beispielsweise auch die Insula nicht nur an der Verarbeitung von Ekel beteiligt, sondern stellt eine somatosensorische Integrationsinstanz dar, die in dieser Funktion an zahlreichen emotionalen Prozessen beteiligt ist (Vaitl, im Druck). Modelle, die von der Verarbeitung spezifischer Emotionen in einer oder einigen wenigen spezifischen neuronalen Strukturen ausgehen, lassen sich durch die neurowissenschaftlichen Befunde daher nicht mehr stützen. Die an der Entstehung, Aufrechterhaltung und Veränderung einer Emotion beteiligten Prozesse sind komplex und erfordern ein Netzwerk an neuronalen Strukturen mit unterschiedlichen Funktionen, die dynamisch interagieren. So müssen für die Realisierung der evaluativen Komponente von Emotionen beispielsweise Strukturen, die an Gedächtnisbildungsprozessen beteiligt sind, in emotionale Schaltkreise eingebunden sein (Lane, Reiman, Ahern, Schwartz & Davidson, 1997b). Bei der Einschätzung einer Situation muss auf bereits vorhandene Erfahrungen zurückgegriffen werden, zudem müssen neue prädiktive Stimuli und ihre Bedeutung gespeichert werden (Hyman, 1998). Gedächtnisprozesse beeinflussen damit Emotionen, gleichzeitig üben Emotionen wiederum auch Einfluss auf Gedächtnisprozesse aus (Moss & Damasio, 2001). Auch die zum Teil sehr vielfältigen afferenten und efferenten Verbindungen einiger neuronaler Strukturen, wie beispielsweise der Amygdala oder der Insula sprechen für eine Verarbeitung von Emotionen durch ein Netzwerk neuronaler Strukturen, die dynamische interagieren (Vaitl, im Druck). Im Folgenden werden Modelle vorgestellt, die eine solche dynamische Betrachtungsweise der neuronalen Emotionsverarbeitung berücksichtigen.

1.3.1.4 Dynamische Modelle der Emotionsverarbeitung

Ein dynamischer Ansatz zur neuronalen Emotionsverarbeitung kommt von Pessoa (2008). Dieser geht davon aus, dass sich neuronale Strukturen nicht als affektspezifisch konzeptualisieren lassen. Auch die Regionen, die in der Literatur immer wieder mit Emotionsverarbeitung assoziiert werden, wie beispielsweise die Amygdala, der ACC oder der orbitofrontale Kortex sind nicht nur an emotionalen Prozessen, sondern an vielen anderen Funktionen beteiligt. Zudem sind viele Funktionen nicht nur in einer, sondern in vielen verschiedenen Regionen lokalisiert. Viele Hirnregionen sind reziprok miteinander verbunden und jede Hirnregion ist nur wenige Synapsen von jeder anderen Hirnregion entfernt. Dementsprechend arbeiten neuronale Strukturen nicht isoliert voneinander, sondern sind Teil eines Netzwerkes oder mehrerer Netzwerke, die wiederum größere Netzwerke bilden (siehe Abbildung 5). Auch neuronale Prozesse sind daher zumeist nicht nur Produkte einer einzelnen Region, sondern werden durch die Interaktion verschiedener Hirnareale initiiert. Regionen, die einen hohen Grad an struktureller Konnektivität aufweisen, d.h. vielfältige Verbindungen zu anderen Regionen aufweisen, nehmen nach Ansicht von Pessoa (2008) eine bedeutsame Rolle bei der Regulation und Integration des Informationsflusses ein. Ein Beispiel für eine solche Region ist die Amygdala. Die Verknüpfung verschiedener Strukturen zu einem Netzwerk oder auch die Verknüpfung verschiedener Netzwerke miteinander ist wiederum ein Kontext abhängiger und dynamischer Prozess (Pessoa, 2008).

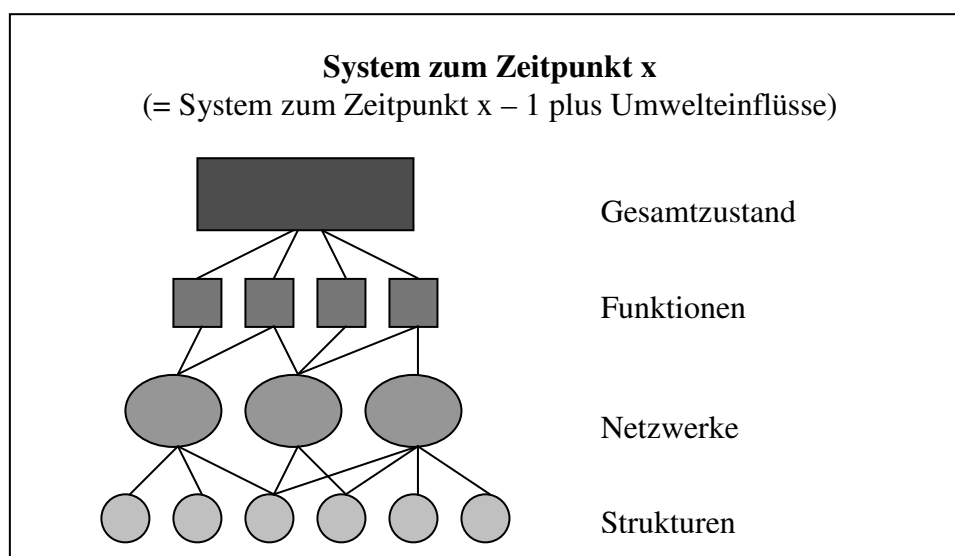


Abbildung 5: Neuronale Strukturen und Netzwerke. Exemplarische Darstellung der Verknüpfung verschiedener Strukturen zu Netzwerken, die eine oder mehrere Funktionen erfüllen, um die adaptive Auseinandersetzung eines Organismus mit seiner Umwelt zu einem bestimmten Zeitpunkt zu gewährleisten (nach Pessoa, 2008).

Basierend auf den oben angeführten Überlegungen zweifelt Pessoa (2008) an der Existenz separater neuronaler Systeme für emotionale und kognitive Prozesse. Seiner Ansicht nach interagieren Emotionen und Kognitionen auf neuronaler Ebene und wirken zusammen auf das Verhalten eines Individuums. So wird beispielsweise die Amygdala vor allem mit emotionaler Verarbeitung in Verbindung gebracht, durch Projektionen in visuelle Kortexareale kann sie jedoch auch Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse ausüben. Gleichzeitig hängt die Aktivierung der Amygdala u. a. von Aufmerksamkeitsprozessen ab (Pessoa, 2008). Als weiteres Beispiel für die Verknüpfung emotionaler und kognitiver neuronaler Prozesse beschreibt Pessoa (2008) ein Netzwerk von reziprok miteinander verbundenen Strukturen, die an der Bewertung sensorischer Information beteiligt sind. Visuelle Informationen beispielsweise werden in verschiedenen visuellen Kortexarealen verarbeitet. Es wird angenommen, dass die Stärke der Aktivierung dieser Areale die Bedeutsamkeit eines visuellen Stimulus widerspiegelt. Die Aktivierung der visuellen Areale hängt dementsprechend nicht nur von der visuellen Stimulation ab, sondern wird ebenfalls durch Projektionen aus anderen an der Stimulus Evaluation beteiligten Strukturen beeinflusst. So wird die Verarbeitung in den visuellen Arealen vermutlich durch Projektionen aus der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex moduliert. Neben diesen Strukturen sind weitere Strukturen wie z.B. der laterale präfrontale Kortex und das basale Vorderhirn an der Verarbeitung und Bewertung der visuellen Information beteiligt. Durch diese vielfältigen und reziproken Verbindungen von Strukturen, die sowohl affektive als auch kognitive Funktionen vermitteln, gehen sowohl emotionale als auch kognitive Faktoren untrennbar in die Bewertung der sensorischen Information ein (Pessoa, 2008).

Ein weiterer Ansatz, dem eine dynamische Betrachtungsweise der neuronalen Emotionsverarbeitung zugrunde liegt, wurde von Lewis (2005) formuliert. Dieser verknüpft emotionstheoretische Überlegungen und neurobiologische Erkenntnisse basierend auf den Mechanismen dynamischer Systeme. Nach seiner Ansicht beeinflussen sich Emotionen und Kognitionen bidirektional und sind daher untrennbar miteinander verbunden. Solche, wie Lewis sie nennt, emotionalen Interpretationen werden durch ein auslösendes Ereignis initiiert. Durch positive und negative Feedbackprozesse sowie durch zirkuläre Kausalität organisieren sich die emotionalen Interpretationen als dynamische Systeme selbst. Um die Emotionstheorie mit der Neurobiologie zu verbinden, differenziert Lewis zwischen verschiedenen Komponenten von Kognitionen und Emotionen, identifiziert die für diese Komponenten relevanten neuronalen Strukturen und beschreibt, wie die verschiedenen neuronalen

Subsysteme miteinander interagieren, um kognitive und emotionale Prozesse zu generieren, die schließlich zu einer emotionalen Interpretation gekoppelt werden.

Kognitive Prozesse beinhalten Komponenten wie Wahrnehmung, Evaluation, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Planung. Bei Emotionen lassen sich die Komponenten Erregung, Handlungstendenzen, Aufmerksamkeitsorientierung und affektive Gefühle unterscheiden. Da neuronale Strukturen die ihnen zugeschriebenen Funktionen nur durch die Interaktion mit anderen Strukturen ausüben können und es generell funktionelle Überlappungen zwischen neuronalen Strukturen gibt, ist die Zuschreibung einzelner Funktionen zu bestimmten Strukturen schwierig. Die von Lewis vorgeschlagenen neuronalen Systeme sind daher zwar sehr wahrscheinlich an den oben aufgeführten Komponenten von Kognitionen und Emotionen beteiligt, stellen jedoch nur eine vorläufige Auswahl aus einem globaleren Netzwerk dar. Als Schlüsselstrukturen für Aufmerksamkeit und motivationale sowie evaluative Prozesse identifiziert Lewis den orbitofrontalen Kortex (OFC) und die Amygdala. Weitere wichtige Strukturen in den von ihm vorgeschlagenen Feedbackschleifen sind der Hirnstamm bzw. das basale Vorderhirn und das ventrale tegmentale Areal, Regionen aus denen neuromodulatorische Bahnen aufsteigen. Die Aktivität dieser und anderer neuronaler Subsysteme wird nach Ansicht von Lewis durch fünf verschiedene Mechanismen koordiniert. Zu diesen Mechanismen gehören Feedbackschleifen, Neuromodulation, vertikale Integration, Handlungsüberwachung und Plastizität.

Feedback-Beziehungen gibt es zwischen neuronalen Systemen jeder Größe und Funktion. Lewis beschreibt exemplarisch drei verschiedene Feedbackschleifen, in denen spezifische emotionale und kognitive Prozesse integriert werden. Diese drei Schleifen werden im Folgenden kurz zusammengefasst (für eine ausführliche Darstellung, siehe Lewis, 2005).

Die **erste Schleife** dient der Bewertung eines Ereignisses oder Stimulus. Durch den OFC bzw. die Amygdala werden neuromodulatorische Systeme im Hirnstamm bzw. basalen Vorderhirn aktiviert, die wiederum zurück in diese Strukturen projizieren und Aufmerksamkeits- und Evaluationsprozesse verstärken und lenken. Durch die Amygdala und den OFC wird eine Stimulus-Evaluation vorgenommen, beide Strukturen üben zudem Einfluss auf die Verarbeitung im sensorischen Kortex aus, aus dem sie wiederum Informationen erhalten.

Eine **zweite Schleife** dient der Überwachung und motivationalen Aspekten. Der Hirnstamm bzw. das basale Vorderhirn und der ACC vermitteln die emotionalen Gefühle und die Aufmerksamkeitsorientierung. Der ACC moduliert die Aktivität im präfrontalen Kortex und im Hippokampus, so dass Aufmerksamkeit auf ein Ereignis oder Stimulus gelenkt werden

kann. Wieder werden die neuromodulatorischen Systeme im Hirnstamm durch den OFC und die Amygdala angestoßen. Die Amygdala beeinflusst zudem die Aktivität im ACC und im Hippokampus.

Eine **dritte Schleife** dient der Handlungsauswahl und -koordination. Durch eine durch die Amygdala und den OFC initiierte dopaminerge Innervation orbitostriataler Kreisläufe werden Erregung und Handlungstendenzen vermittelt. Durch den Nucleus accumbens wird eine Handlung ausgewählt. Die Weiterverarbeitung erfolgt im Thalamus und im motorischen System.

Diese drei Schleifen stellen relativ große Feedbackschleifen dar, in denen wiederum kleinere Schleifen eingebettet sind. Die verschiedenen Strukturen in den einzelnen Schleifen sind eng und zumeist reziprok miteinander verbunden. Positive Rückkoppelungen zwischen den Strukturen führen zu einer erhöhten Aktivierung der Schleifen, negative Rückkoppelungen stabilisieren diese Aktivierung. Durch die anatomischen Strukturen, die in allen drei Schleifen vertreten sind, wie dem OFC, der Amygdala und dem Hirnstamm, sind diese Schleifen eng miteinander verbunden und bilden ein globales Makrosystem, das emotionale und kognitive Prozesse zu einem einheitlichen Ganzen, der emotionalen Interpretation verbindet.

Ein zweiter Mechanismus der neuronalen Integration ist die **Neuromodulation** (Lewis, 2005). Vom Hirnstamm führen neuromodulatorische Bahnen in subkortikale und kortikale Regionen. Die Freisetzung von Neuromodulatoren wie Dopamin, Acetylcholin, Serotonin, Histamin und Noradrenalin hat je nach Typ und Ursprung des Neuromodulators und je nach den Eigenschaften und der Lokalisation ihrer Rezeptoren unterschiedliche Wirkungen. Neuromodulatoren können die Aktivität neuronaler Strukturen sowohl verstärken als auch inhibieren. Die Freisetzung von Neuromodulatoren kann durch glutamaterge Projektionen aus verschiedenen Strukturen wie z.B. der Amygdala oder dem OFC initiiert und reguliert werden. Lewis (2005) nimmt an, dass aufsteigende Neuromodulatoren durch ihren Einfluss auf die neuronale Aktivierung im gesamten Gehirn auch die Interaktion der Strukturen, die emotionale und kognitive Prozesse vermitteln, beeinflussen.

Ein dritter Mechanismus der neuronalen Integration ist die **vertikale Integration** oder zirkuläre Kausalität. Diese beschreibt die Beziehung zwischen einem übergeordneten Ganzen und den untergeordneten Komponenten, aus denen sich dieses Ganze zusammensetzt. Auch hier liegt eine bidirektionale Kausalität vor. Eine übergeordnete Form oder Funktion verursacht ein bestimmtes Muster der Kopplung zwischen den untergeordneten Elementen. Dieses Muster erhält jedoch gleichzeitig die übergeordnete Form aufrecht. Auf neuronaler

Ebene werden verschiedene Level der neuronalen Hierarchie durch bidirektionale Einflüsse miteinander verbunden. Niedrigere Strukturen üben Einfluss auf die Aktivierung höherer Strukturen aus, während höhere Strukturen die niedrigeren Strukturen durch detaillierte Informationen und Handlungspläne regulieren. Eine solche vertikale Integration führt zu einer Synchronisierung der verschiedenen Ebenen neuronaler Verarbeitung, die eine kohärente Reaktion auf Ereignisse in der Umwelt erlaubt.

Ein weiterer Mechanismus der neuronalen Integration ist die Vorbereitung, Ausführung und Regulation von **Handlungen** (Lewis, 2005). Emotionen dienen dazu, Handlungstendenzen bzw. eine generelle Handlungsbereitschaft zu initiieren, durch die Anforderungen der Umwelt bewältigt werden können. Ein in Abhängigkeit von den Umweltgegebenheiten ständig aktualisierter Handlungsplan, durch den das Verhalten überwacht und kontrolliert wird, kann die Integration der neuronalen Strukturen leiten.

Als fünften und letzten Mechanismus der neuronalen Integration diskutiert Lewis (2005) die **Plastizität** des Gehirns, die Lernprozesse ermöglicht. Ein Prinzip dynamischer Systeme ist, dass der Aktivitätsfluss zwischen den einzelnen Elementen eines Systems diese Elemente so verändert, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des gleichen Aktivitätsmusters in der Zukunft erhöht. Die sogenannte Langzeitpotenzierung (LTP) basiert auf diesem Prinzip. Bestimmte Feuerungsraten oder eine bestimmte Dauer des Feuerns präsynaptischer Neurone lösen chemische Änderungen in den postsynaptischen Neuronen aus, die die Struktur der Synapse dauerhaft verändern. Damit ein solcher Effekt auftritt, muss das postsynaptische Neuron aktiviert sein. Zudem muss Glutamat von dem präsynaptischen Neuron zu einer spezifischen Klasse an Rezeptoren des postsynaptischen Neurons wandern und dort eine Proteinsynthese auslösen, die eine gewisse Zeit andauert. LTP führt dazu, dass bei künftigen Gelegenheiten eine geringere Aktivierung genügt, um die gleiche Reaktion im postsynaptischen Neuron auszulösen. Solche Lernprozesse verbinden beispielsweise spezifische emotionale Zustände mit bestimmten Bewertungen. Langfristig gesehen können sich auf diese Weise individuelle Stile der emotionalen Verarbeitung entwickeln (Lewis, 2005).

Zusammenfassung. Dynamische Modelle der Emotionsverarbeitung gehen nicht von einem linearen, sondern von einem bi- bzw. multidirektionalen Informationsfluss zwischen den zum Teil sehr eng und reziprok miteinander verknüpften neuronalen Strukturen aus. Eine Trennung emotionaler und kognitiver Prozesse auf neuronaler Ebene scheint durch die wechselseitige Beeinflussung dieser Prozesse nicht möglich. Die neuronale Verarbeitung

emotionaler Prozesse findet entsprechend dieser Überlegungen in verschiedenen miteinander verknüpften Netzwerken neuronaler Strukturen statt. Auch die Verbindung einzelner Strukturen in einem Netzwerk ist ein dynamischer kontextabhängiger Prozess. Die neuronale Integration dieser Strukturen gewährleistet eine angemessene Auseinandersetzung des Individuums mit seiner Umwelt.

1.3.2 Neuronale Strukturen der Emotionsverarbeitung

Die bisherigen Ausführungen deuten darauf hin, dass es vermutlich kaum eine Region im Gehirn gibt, die nicht an der Entstehung und Verarbeitung von Emotionen beteiligt ist. Einige neuronalen Strukturen sind jedoch in stärkerem Ausmaß an der Emotionsverarbeitung beteiligt als andere (Vaitl, im Druck). Der folgende Abschnitt behandelt verschiedene neuronale Strukturen, denen eine wichtige Rolle bei der emotionalen Verarbeitung zugeschrieben wird (siehe Abbildung 6).

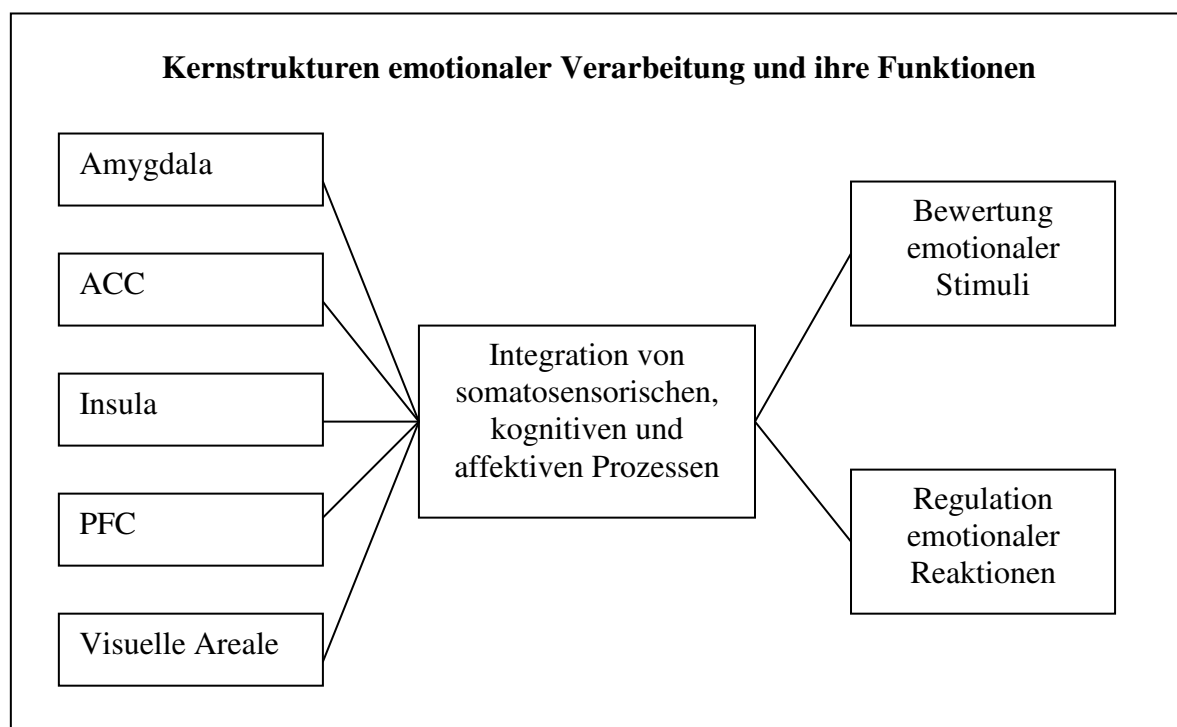


Abbildung 6: Neuronale Strukturen, die eine wichtige Rolle bei der Emotionsverarbeitung spielen; ACC: anteriorer zingulärer Kortex, PFC: präfrontaler Kortex.

Amygdala. Die Amygdala weist vielfältige Verbindungen zu anderen Regionen auf und hat daher nach Ansicht von Pessoa (2008) eine bedeutsame Rolle bei der Regulation und Integration des neuronalen Informationsflusses. Die Amygdala erhält multimodalen sensorischen Input vom Hippokampus, Thalamus und vom assoziativem Kortex und leitet verarbeitete Informationen zum ventralen Striatum, Hypothalamus, autonomen Hirnstammarealen und präfrontalen Kortex weiter (Ferretti et al., 2005). Damit stellt sie ein somatosensorisches Integrationszentrum dar, das über Verbindungen zu visuellen und Hirnstammarealen Aufmerksamkeitsprozesse, über Verbindungen zu den Basalganglien motorische Programme und über Verbindungen zum Hypothalamus und verschiedenen Hirnstammkernen autonome Prozesse modulieren kann. Zudem ist die Amygdala mit Strukturen verbunden, die bei der Emotionsverarbeitung eine wichtige Rolle spielen, wie dem zingulären Kortex, der Insula und dem PFC. Der Amygdala selbst wird eine Kernfunktion bei der Verarbeitung von Emotionen zugeschrieben (Vaitl, im Druck). Sie ist an vielen emotionalen Prozessen beteiligt, scheint jedoch v. a. für emotionale Gedächtnis- und Evaluationsprozesse und speziell für die Zuschreibung emotionaler Relevanz zu externen Stimuli bedeutsam zu sein (Hyman, 1998; Phan, Wager, Taylor & Liberzon, 2004; Reiman et al., 1997; Stark et al., 2003). Zudem kann sie die Weiterverarbeitung von Reizen beeinflussen, indem sie dazu beiträgt, die Aufmerksamkeit auf bedeutsame Reize zu richten (Vaitl, im Druck). So löst die Amygdala bei hoch erregenden emotionalen visuellen Stimuli eine Rückkoppelungsschleife zum visuellen Kortex aus, damit wichtige Stimuli angemessen wahrgenommen und verarbeitet werden können (Ferretti et al., 2005).

Eine Aktivierung der Amygdala wurde häufig bei der Emotionsinduktion durch visuelle Stimuli beobachtet (Damasio et al., 2000). Die Amygdala scheint wichtig für das Erkennen von emotionaler Information in menschlichen Gesichtern, v. a. von Gefahrhinweisen, zu sein (Hyman, 1998). Studien, die die Amygdala-Aktivierung als Reaktion auf unterschiedliche emotionale Gesichtsausdrücke untersucht haben, fanden die stärkste Aktivierung der Amygdala bei Gesichtern, die Angst ausdrückten (Davidson & Irwin, 1999). Neben emotionalen Gesichtern führen jedoch auch andere visuelle Stimuli zu einer Aktivierung der Amygdala. In zwei Studien wurde eine entsprechende Aktivierung bei erotischen visuellen Stimuli nachgewiesen (Ferretti et al., 2005; Stark et al., 2005). In zwei weiteren Studien wurde eine Aktivierung der Amygdala bei Ekelbildern festgestellt (Schienle et al., 2002; Stark et al., 2003). Nicht nur visuelle emotionale Stimuli können eine Aktivierung der Amygdala auslösen. So fanden Posse und Kollegen eine Amygdala-Aktivierung bei selbstinduzierter Traurigkeit (Posse et al., 2003).

Die Ergebnisse bisheriger Metaanalysen zur Aktivierung der Amygdala bei emotionaler Verarbeitung sind inkonsistent. So deuten die Befunde der Metaanalyse von Phan und Kollegen (2002) darauf hin, dass die Amygdala zwar zum Teil auch bei anderen Emotionen, vor allem jedoch bei Furcht aktiviert ist. Eine weitere relativ neue Metaanalyse von Sergerie und Kollegen (2008) zeigt jedoch, dass es mehr Studien gibt, in denen eine Aktivierung der Amygdala bei positiven Emotionen, nicht jedoch bei negativen Emotionen wie z. B. Furcht nachgewiesen wurde. Dementsprechend scheint die Amygdala sowohl positive als auch negative Emotionen zu verarbeiten. Einige Studien zeigten, dass die Aktivierung der Amygdala umso größer war, je stärker der berichtete subjektive Affekt oder die physiologische Erregung war. Phan und Kollegen weisen daher darauf hin, dass die Aktivierung der Amygdala möglicherweise mit der generellen Reaktion auf die emotionale Intensität der Stimuli assoziiert ist (Phan et al., 2004). Die Amygdala scheint unabhängig von der Valenz einer Emotion für die Einschätzung der Bedeutsamkeit eines emotionalen Reizes zuständig zu sein und sie beeinflusst durch die Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen die Weiterverarbeitung von Reizen.

Zingulärer Kortex. Der zinguläre Kortex kann aufgrund seiner Cytoarchitektur, neuronalen Verbindungen und Funktionen in verschiedene Regionen und Subregionen unterteilt werden (Vogt, 2005; siehe Abschnitt 1.2). Der dorsale Teil des zingulären Kortex (nach der Einteilung von Vogt (2005) die Region des MCC) hat reziproke Verbindungen zum präfrontalen Kortex und zu motorischen Arealen und wird mit Aufmerksamkeitsprozessen und kognitiven Funktionen in Zusammenhang gebracht (Bush, Luu & Posner, 2000). Der rostral-ventrale Teil (nach Vogt (2005) der ACC) hat Verbindungen zur Amygdala, anterioren Insula, zum periaquäduktalem Grau, Nucleus accumbens, Hypothalamus, Hippokampus und zu endokrinen Systemen (Bush et al., 2000). Dieser Teil des zingulären Kortex wird mit affektiven Prozessen assoziiert. Er soll vor allem an der Evaluation von emotionalen und motivationalen Informationen und an der Regulation der emotionalen Reaktionen beteiligt sein (Bush et al., 2000). Bush und Kollegen (2000) gehen davon aus, dass der zinguläre Kortex sensorische, motorische, kognitive und emotionale Informationen verarbeitet, den Input aus verschiedenen Quellen integriert, Einfluss auf die Aktivität in anderen Hirnregionen ausübt und kognitive, motorische und autonome Reaktionen moduliert. Auch Luu und Posner (2003) diskutieren eine mögliche Rolle des zingulären Kortex bei der Regulation von autonomen Prozessen. Befunde von Critchley und Kollegen zeigen, dass eine Änderung der Herzrate bei kognitiven und motorischen Aufgaben mit der Aktivierung des zingulären Kortex zusammenhing (Critchley et al., 2003). Über eine Aktivierung des zingulären Kortex

könnten Emotionen dementsprechend Einfluss auf physiologische, kognitive und verhaltensbezogene Prozesse ausüben.

In vielen Studien zeigte sich bei einem Vergleich von neutralen und emotionalen Bedingungen eine Aktivierung des zingulären Kortex unter den emotionalen Bedingungen. Der zinguläre Kortex war nicht nur bei einer spezifischen, sondern bei verschiedenen Emotionen aktiviert (Damasio et al., 2000; Esslen et al., 2004; Ferretti et al., 2005; Kimbrell et al., 1999; Lane et al., 1997a; Schienle et al., 2002). Vogt (2005) fasst in seinem Review die Ergebnisse von 23 Studien zusammen und zeigt, dass die verschiedenen Regionen des zingulären Kortex unterschiedlich an der Emotionsverarbeitung beteiligt sind. Während der perigenuale ACC (Kortex um das Genu des Corpus Callosum) eine starke Aktivierung in den emotionalen Bedingungen zeigte, sind große Teile des MCC während emotionaler Verarbeitung nicht aktiv. Die Lokalisation der Aktivierung im zingulären Kortex ist zudem je nach Emotion verschieden. Trauer löste vor allem eine Aktivierung im sACC aus, während Freude zu einer Aktivierung im pACC und im vPCC führte. Angst war vor allem mit einer Aktivierung des rostralen Teils des aMCC assoziiert, der neuronalen Input aus der Amygdala erhält. Auch Ärger aktivierte den zingulären Kortex. Die Aktivierung durch Ärger war jedoch nicht mit einer spezifischen Region assoziiert, sondern zeigte sich sowohl im ACC als auch im MCC und PCC (Vogt, 2005). Ventral zum posterioren zingulären Kortex ist der retrospleniale zinguläre Kortex (RSC) lokalisiert (Vogt, 2005). Maddock (1999) kommt in seinem Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass der RSC die kortikale Region ist, die am konsistentesten durch emotional saliente Stimuli aktiviert wird. Die Relevanz eines emotionalen Reizes wird daher vermutlich in dieser Region kodiert (Vaitl, im Druck).

Präfrontaler Kortex. Ferretti und Kollegen nehmen an, dass der präfrontale Kortex ebenso wie der ACC an der Evaluation der motivationalen und emotionalen Information von Stimuli und an der Initiation zielgerichteten Verhaltens beteiligt ist. Beide Regionen werden von den Autoren speziell mit der Beobachtung und der Kontrolle emotional gesteuerten Verhaltens assoziiert (Ferretti et al., 2005). Eine große Anzahl von Studien zeigen eine Aktivierung des präfrontalen Kortex während der Verarbeitung positiver oder negativer Emotionen (Davidson & Irwin, 1999; Esslen et al., 2004; Ferretti et al., 2005; Georg et al., 1995; Kimbrell et al., 1999; Lane et al., 1997b, c; Reiman et al., 1997; Schienle et al., 2002; Schienle, Schäfer, Stark, Walter & Vaitl, 2005; Stark et al., 2003, Stark et al., 2004; Wright, He, Shapira, Goodman & Liu, 2004).

Der präfrontale Kortex lässt sich in verschiedene Regionen unterteilen, die möglicherweise an unterschiedlichen Aspekten emotionaler Zustände beteiligt sind. Es lassen sich dorsolaterale, ventromediale und orbitofrontale sowie rechte und linke Areale in diesen Regionen voneinander unterscheiden (Davidson & Irwin, 1999). Vor allem dem medialen präfrontalen Kortex (MPFC) wird bei der emotionalen Verarbeitung eine generelle Rolle zugeschrieben. Der mediale präfrontale Kortex weist enge Verbindungen zum zingulären Kortex (Brodmann Areale 32 und 24) und zu subkortikalen limbischen Regionen, z.B. der Amygdala auf (Phan et al., 2004; Wager et al., 2003). Über seine Verbindungen zur Amygdala fungiert der MPFC möglicherweise als „top down“ Modulator intensiver emotionaler Reaktionen (Phan et al., 2004). Der MPFC ist vermutlich an verschiedenen Aspekten emotionaler Verarbeitung beteiligt. Dazu gehören das bewusste Erleben von Emotionen, die Initiierung, Beobachtung und Modulation von Emotionen, die Inhibition des Ausdrucks von Emotionen und emotionsrelevante Entscheidungsfindung (Reiman et al., 1997). In verschiedenen Studien wurde eine Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex während verschiedener affektiver Zustände beobachtet (Georg et al., 1995; Lane et al., 1997b, c; Reiman et al., 1997; Schienle et al., 2005). Phan und Kollegen weisen in ihrem Übersichtsartikel darauf hin, dass der mediale präfrontale Kortex in fast fünfzig Prozent aller von ihnen gesichteten Studien aktiviert und nicht spezifisch an der Verarbeitung einer speziellen Emotion beteiligt ist (Phan et al., 2004).

Auch dem orbitofrontalen Kortex wird eine wichtige Rolle bei der Emotionsverarbeitung zugeschrieben. So soll der orbitofrontale Kortex an der Speicherung des Belohnungswertes primärer Verstärker und an der Neu- und Umbewertung von Verstärkern und damit gemäß des Emotionsmodells von Rolls (2000) auch entscheidend an der neuronalen Emotionsverarbeitung beteiligt sein. Die dynamischen Ansätze der neuronalen Emotionsverarbeitung von Pessoa (2008) und Lewis (2005) betonen ebenfalls die Rolle des OFC (siehe Abschnitt 1.3.4).

Die rechten und linken Areale des präfrontalen Kortex sind möglicherweise unterschiedlich an positiven und negativen Emotionen beteiligt. Es gibt eine wachsende Anzahl von Befunden, die eine erhöhte Aktivität in verschiedenen rechten Regionen des präfrontalen Kortex während negativer Emotionen bestätigen. Weniger gut belegt sind Aktivitätssteigerungen bei positiven Emotionen in linken Regionen des präfrontalen Kortex. Neben einer erhöhten Aktivierung berichten verschiedene Studien über einen Abfall der Aktivierung bei bestimmten emotionalen Zuständen. Bei Freude wurde eine Reduktion der Aktivierung im rechten superioren präfrontalen Kortex beobachtet; während eines aversiven

emotionalen Zustandes wurde eine Reduktion der Aktivierung im linken präfrontalen Kortex festgestellt. Da die Unterschiede zwischen den Hemisphären in vielen Studien nicht explizit durch die Berechnung der Interaktion zwischen Hemisphäre und Bedingung geprüft wurden, lassen sich viele der Daten jedoch nur eingeschränkt interpretieren (Davidson & Irwin, 1999).

Insulärer Kortex. Die Insula weist zahlreiche Verbindungen zu anderen Hirnregionen auf. Sie erhält beispielsweise Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex, aus somatosensorischen Arealen und aus verschiedenen autonomen Regionen und hat Efferenzen zu einer Anzahl von Hirnregionen, die eine wichtige Rolle bei der Regulation der die Emotionen begleitenden autonomen Reaktionen spielen, z.B. dem zentralen Kern der Amygdala und dem lateralen Hypothalamus (Davidson & Irwin, 1999). Die Insula wurde mit verschiedenen Funktionen in Verbindung gebracht, u. a. mit viszeraler und gustatorischer Verarbeitung sowie autonomer Regulation (Wright et al., 2004). Einige Autoren sehen die Insula als Teil eines interozeptiven Monitoring-Systems (Stark et al., 2005), da sie zahlreiche Informationen aus dem Körperinneren erhält und verarbeitet (Vaitl, im Druck). Der anteriore und der posteriore Teil der Insula sind vermutlich unterschiedlich an der Repräsentation des Körperzustandes beteiligt. Die posteriore Insula wird mit primären „Körpergefühlen“, z.B. Temperatur, muskulären und viszerale Sensationen, Hunger, Durst oder Schmerz, in Verbindung gebracht, während die anteriore Insula für Meta-Repräsentationen, z.B. Homöostase oder Wahrnehmung von viszerale Veränderungen, zuständig zu sein scheint (Vaitl, im Druck). Reiman und Kollegen vermuten, dass die Insula an der Evaluation der Relevanz emotionaler Stimuli für die Aufrechterhaltung der Homöostase eines Organismus beteiligt ist und als Alarmzentrum bei interozeptiven Veränderungen fungiert (Reiman et al., 1997). Phan und Kollegen weisen in ihrem Review darauf hin, dass die insuläre Aktivität bei allen aversiven Stimuli steigt, die viszerale und/oder somatische Veränderungen auslösen (Phan et al., 2004). Es ist nicht klar, ob die Aktivierung der Insula vor allem eine Funktion des viszerale afferenten Feedback ist oder durch den insulären Kortex produziert wird, um efferente Signale für autonome Änderungen zu geben (Davidson & Irwin, 1999). Die Insula kann negative und positive Veränderungen des Körperzustandes durch eine bevorstehende Reizeinwirkung antizipieren und gegebenenfalls Aktionen auslösen, die diesen Veränderungen entgegensteuern (Vaitl, im Druck).

Die Insula wurde zunächst v. a. mit der Verarbeitung Ekel induzierender Stimuli in Verbindung gebracht (Phan et al., 2004). Eine Aktivierung der Insula bei Bildern z.B. von Verstümmelungen oder Kontamination, die Ekel hervorriefen, fanden verschiedene Studien (Schienle et al., 2002; Wright et al., 2004). Die Insula scheint jedoch nicht spezifisch an der

Verarbeitung von Ekel, sondern ohne Fokussierung auf eine spezifische Emotion generell an affektiven Aufgaben beteiligt zu sein (Schienle et al., 2002). So wurde eine Aktivierung der Insula ebenfalls bei Traurigkeit auslösenden Bedingungen, bei Angst auslösenden Bildern oder bei erotischem Material festgestellt (Ferretti et al., 2005; Georg et al., 1995; Schienle et al., 2002; Stark et al., 2005). Wager und Barrett (2004) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Emotionen in erster Linie die ventrale anteriore Insula aktivieren.

Visueller Kortex. Regionen des occipitalen und posterioren temporalen visuellen Kortex sind an der Verarbeitung emotional relevanten visuellen Materials beteiligt (Adolphs, 2002). Zur Emotionsinduktion wurde in vielen Studien visuelles affektives Material verwendet. Viele dieser Studien berichten über eine Aktivierung visueller Kortexareale. Schienle und Kollegen fanden bei negativen Bildern, die Angst und Ekel auslösten, eine stärkere Aktivierung in den visuellen Arealen als bei neutralen Bildern (Schienle et al., 2002). Auch Sabatinelli und Kollegen berichten eine stärkere visuelle kortikale Aktivierung bei emotionalen Bildern (z.B. Verstümmelungen, Bedrohungen, erotische Szenen) als bei neutralen Bildern (Sabatinelli, Flaisch, Bradley, Fitzsimmons & Lang, 2004). Nach Ansicht von Schienle und Kollegen spiegelt diese stärkere Aktivierung die Bedeutung des Stimulus wider (Schienle et al., 2002). Auch Sabatinelli und Kollegen vermuten, dass das Ausmaß an visueller kortikaler Aktivität zum Teil die motivationale Relevanz des visuellen Materials wiedergibt. Die Autoren verweisen auf die intensiven Verbindungen der visuellen Areale mit subkortikalen Strukturen, die an Abwehr- und Annäherungsverhalten beteiligt sind (Sabatinelli et al., 2004). So könnte die Amygdala über eine Rückkoppelungsschleife zum visuellen Kortex für eine angemessene Verarbeitung bedeutender Stimuli sorgen (Ferretti et al., 2005; Stark et al., 2003). Eine solche selektive Aufmerksamkeit erlaubt eine bessere Verarbeitung von potentiell lebensbedrohlichen oder lebenserhaltenden Inputs und könnte eine evolutionäre Adaptation sein (Sabatinelli et al., 2004).

Weitere emotionsverarbeitende Strukturen. Einige Studien fanden während der emotionalen Verarbeitung eine erhöhte Aktivität im Thalamus (Georg et al., 1995; Kimbrell et al., 1999; Lane et al., 1997b, c; Reiman et al., 1997; Stark et al., 2003, 2004, 2005; Wright et al., 2004) Der Thalamus könnte an expressiven oder erfahrungsbezogenen Aspekten von Emotionen beteiligt sein (Reiman et al., 1997).

Auch im Hypothalamus zeigte sich in einigen Studien eine erhöhte Aktivierung während der emotionalen Zustände (Damasio et al., 2000; Ferretti et al., 2005; Lane et al., 1997b, c; Reiman et al., 1997; Stark et al., 2005). Möglicherweise ist der Hypothalamus an autonomen

oder verhaltensbezogenen Komponenten von Emotionen beteiligt (Ferretti et al., 2005; Reiman et al., 1997).

Stark und Kollegen fanden eine Aktivierung des ventralen Striatums bei erotischen visuellen Stimuli. Das Striatum beinhaltet den Nucleus Accumbens, eine zentrale Struktur des Belohnungssystems, das für das Erleben von Glück wichtig zu sein scheint (Stark et al., 2005).

1.4 Schmerzmodulation durch Emotionen

Damasio sieht eine enge Verwandtschaft der Phänomene Schmerz und Emotion. So können Emotionen durch denselben Reiz ausgelöst werden, der Schmerz hervorruft und Schmerz selber kann wiederum Emotionen auslösen. Schmerz und Emotionen unterliegen jedoch unterschiedlichen Wahrnehmungsformen und dienen zur Lösung verschiedener Probleme. Emotionen rufen spezifische Reaktionen auf relevante Reize hervor und sollen auf diese Weise für die Unversehrtheit des Organismus sorgen. Schmerz dient dem Schutz verletzten Gewebes, der Vorbereitung der Heilung und der Vermeidung einer Wundinfektion (Damasio, 2002).

Das Erleben von Schmerz wird nicht nur durch die Intensität des Schmerzreizes bestimmt. So kann der gleiche Schmerzstimulus in einer Situation als schmerzhaft und in einer anderen Situation als nicht schmerzhaft wahrgenommen werden. Neben anderen Faktoren wird Emotionen eine Rolle bei der Modulation des Schmerzes zugesprochen (Rhudy & Williams, 2005).

1.4.1 Experimentelle Studien

Hinweise auf die modulierende Wirkung von Emotionen auf Schmerz gibt es beispielsweise im klinischen Kontext. So wurden Zusammenhänge zwischen depressiver bzw. negativer Stimmung und erhöhtem Schmerzerleben berichtet (siehe z.B. Haythornthwaite & Benrud-Larson, 2000; Krittayaphong, Light, Golden, Finkel & Sheps, 1996; Schanberg et al., 2000). Aus Korrelationen zwischen Variablen lässt sich jedoch kein kausaler Schluss ableiten. Dazu sind experimentelle Designs notwendig, die sich oftmals nur im Labor realisieren lassen.

Salovey und Birnbaum (1989) untersuchten Studenten mit Grippe und Erkältung und induzierten diesen mit Hilfe von Imagination entweder eine positive, eine negative oder eine neutrale Stimmung. Die erkrankten Studenten, denen eine positive Stimmung induziert wurde, berichteten weniger Schmerzen als die Studenten mit neutraler und negativer Stimmung. Letztere berichteten mehr Schmerzen als die Studenten mit neutraler Stimmung. Diese Studie

gibt erste Hinweise auf die Schmerz modulierende Wirkung von Emotionen oder Stimmungen.

In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über experimentelle Studien gegeben, die die modulierende Wirkung von Emotionen auf Schmerzprozesse untersucht haben.

1.4.1.1 Auswahl der Studien

Literaturrecherche. Bei der Literaturrecherche wurde auf die Datenbanken „Medline“ von der National Library of Medicine, USA, Stand November 2004 und „Psycinfo“ von der American Psychological Association, Washington, Stand November 2004 zurückgegriffen. Es wurden alle Artikel dieser Datenbank gesichtet, die sowohl den Begriff „Schmerz“ bzw. „pain“ als auch den Begriff „Emotion“ bzw. „emotions“ beinhalteten. Beide Datenbanken zusammen zeigten insgesamt 623 Artikel an, die beide Suchbegriffe enthielten. Von diesen 623 Artikeln wurden die fünf Artikel, die die Modulation von Schmerzen durch Emotionen im Labor untersuchten, berücksichtigt. Über die Literaturangaben der durch die Datenbanken erschlossenen Literatur wurden weitere 24 Studien zu dem Thema gefunden. Insgesamt wurden auf diesem Weg 29 Studien zur Modulation von Schmerzen durch Emotionen gesichtet und zusammengefasst (siehe auch Tabelle 1, Seite 41).

Charakteristika der Studien. Es wurden Studien ausgewählt, die Schmerz und Emotionen experimentell mit verschiedenen Arten von Reizen induzierten.

Die ausgewählten Studien vergleichen die Wirkungen positiver und negativer Emotionen direkt miteinander und/oder die Wirkung positiver bzw. negativer Emotionen im Vergleich zu neutralen Emotionsbedingungen.

Studien mit nur einer experimentellen Bedingung, d.h. ohne Kontrollbedingung oder einer zweiten Treatmentbedingung, werden in diesem Überblick nicht berücksichtigt. Nicht berichtet werden auch Studien, die mit pharmakologischen Substanzen oder Placebo schmerzbezogene oder emotionale Reaktionen beeinflusst haben.

Alle der ausgewählten Studien erhoben zumindest eines der folgenden Schmerzmaße: Schmerztoleranz, Schmerzschwelle und subjektive Schmerzeinschätzung.

Schmerzmaße. Bei der subjektiven Einschätzung des Schmerzes kann zwischen der sensorischen Intensität und der unangenehmen affektiven Komponente differenziert werden. Zur Erfassung dieser subjektiven Komponenten des Schmerzes werden häufig visuelle Analogskalen (VAS) verwandt. In experimentellen Kontexten werden neben diesen subjektiven Aspekten häufig auch die Schmerztoleranz und die Schmerzschwelle erfasst. Die

Schmerztoleranz wird allgemein als die Reizstärke bzw. Reizdauer bestimmt, bei welcher der Proband den Abbruch der Schmerzstimulation fordert (Donner, Willweber-Strumpf & Zenz, 2001). Die Schmerzschwelle kann als die Reizdauer bzw. Reizstärke definiert werden, bei der der Proband den Reiz erstmals als schmerzhaft empfindet.

Induktion von Schmerz. Die Kriterien, die ein Stimulus in der experimentellen Schmerzmessung erfüllen sollte, sind klar definiert. Der Reiz sollte messbar sein, potenziell noxische Qualität haben und unter identischen Bedingungen reproduzierbare Messungen ermöglichen. Zudem sollte er in seiner Intensität kontrollierbar und zweifelsfrei als nozizeptiver Reiz erkennbar sein. Der Reiz sollte in seiner Intensität vom Probanden diskriminierbar sein und durch Qualitäten wie „stechend“, „brennend“ oder „dumpf schmerzend“ beschrieben werden können, er sollte möglichst keine Gewebeschädigung verursachen und bequem und ökonomisch anwendbar sein (Donner, Willweber-Strumpf & Zenz, 2001).

Bei der Induktion von Schmerz können unterschiedliche Arten von Reizen verwandt werden: elektrische, mechanische, thermische und chemische Reize. Es können zudem tonische und phasische Reize unterschieden werden. Während tonische Reize, z.B. Kälte oder Druck, länger andauern, sind phasische Reize, z.B. Elektroschocks oder kurze Hitzereize, nur von kurzer Dauer.

Die verschiedenen Prozeduren zur Induktion von Schmerz können sich in der Qualität des ausgelösten Schmerzes unterscheiden. So hat elektrisch induzierter Schmerz eine intermittierende Qualität, während Druckschmerz in seiner Stärke über die Zeit zunimmt (Eccleston, 1995). Rainville und Kollegen untersuchten die Frage, ob sich experimentelle Schmerzstimuli in ihrer Fähigkeit, affektive und sensorische Aspekte der Schmerzwahrnehmung hervorzurufen, unterscheiden (Rainville, Fine, Bushnell & Duncan, 1992). Die Autoren zeigten, dass tonische Schmerzreize, in diesem Fall der Cold-Pressor Test und Ischämie, einen stärkeren negativen Affekt relativ zu der Intensität hervorriefen als Elektroschocks und kurze Hitzereize, die als phasische Schmerzreize einzuordnen sind. Unklar ist jedoch, ob dieses Ergebnis auf die unterschiedliche Dauer der Schmerzreize zurückzuführen ist oder auf die Unterschiede in der sensorischen Qualität der Stimuli. Ein direkter Vergleich einer phasischen und tonischen Applikation der gleichen Reizmodalität wurde nicht vorgenommen.

Tonische Reize, wie z.B. der Kältereiz erlauben die Erhebung der Schmerztoleranz, die nach Ansicht von Zelman und Kollegen am besten die affektiv-motivationale Dimension des

Schmerzes widerspiegelt (Zelman, Howland, Nichols & Cleeland, 1991). Physische Schmerzstimuli hingegen sollen eher die sensorisch-diskriminante Dimension des Schmerzes evozieren. Dies wird durch die Befunde der Studie von Rainville und Kollegen gestützt. Ein kurzer Hitzereiz wurde von den Probanden als am wenigsten unangenehm im Vergleich mit anderen Schmerzmodalitäten eingestuft, der Elektroschock wurde ebenfalls als weniger unangenehm eingestuft als die tonischen Schmerzstimuli (Rainville et al., 1992). Treede (2001) weist darauf hin, dass experimentell erzeugte Schmerzen auch bei einer hohen Intensität in der Regel nur geringe affektive Komponenten beinhalten.

Der Zusammenhang zwischen der Stimulusintensität bzw. Dauer des Stimulus und dem wahrgenommenen Schmerzaffekt und der Schmerzintensität ist entsprechend der Befunde von Rainville und Kollegen linear für Hitze, Elektroschocks und Ischämie, nicht jedoch für Kälte. So steigt der unangenehme Affekt und die Schmerzintensität je höher die Temperaturen der Hitzestimuli sind, je stärker die Elektroschocks sind und je länger die Ischämie anhält. Im Gegensatz zu dieser linearen Funktion lässt sich der Zusammenhang zwischen der Dauer des Kältereizes und der Schmerzintensität bzw. dem Schmerzaffekt eher als kubische Funktion beschreiben. Die Schmerzwahrnehmung steigt zunächst, erreicht nach einer gewissen Zeit ein Maximum und fällt anschließend wieder leicht ab (Rainville et al., 1992).

Induktion von Emotionen. Auch bei der Induktion von Emotionen werden unterschiedliche Methoden und Stimuli verwendet. So wurden in einigen Studien Spinnenphobikerinnen mit Spinnen konfrontiert, es wurden Filme verwendet, Bilder, Selbstinstruktionen (Velten-Prozedur), elektrische Schocks, Imagination, Fallschirmsprung, Schikane während einer mentalen Aufgabe, Gerüche, angenehme Erinnerungen und Hypnose. Musik und Geschmacksreize sind weitere Möglichkeiten der Emotionsinduktion.

Erfassung von Emotionen. Neben der Schmerzmessung als der interessierenden abhängigen Variabel kann auch eine Messung der durch die Emotionsinduktion ausgelösten Emotionen als sogenannter Manipulationsscheck vorgenommen werden. Die Tatsache, dass ein solcher Manipulationstest sinnvoll ist, zeigt sich z.B. in einer Studie von Rhudy und Meagher (2003a), die durch einen Schock Angst hervorrufen wollten, jedoch nicht nur Angst, sondern bei einigen Probanden zusätzlich zur Angst Humor induzierten, woraufhin sie die Angst-Gruppe in zwei entsprechende Gruppen aufteilten und für diese Gruppen zu differierenden Ergebnissen kamen.

Die Messung spezifischer Emotionen, wie z.B. Angst, Ärger, Humor, Ekel oder Abscheu kann über eine Visuelle Analogskala mit entsprechenden Endpunkten durchgeführt werden

oder über Adjektiv- oder Emotionslisten. Wird zwischen positiver und negativer Stimmung bzw. positiven und negativen Emotionen oder Affekt unterschieden, kann z.B. der Self-Assessment Manikin (SAM, Lang, 1995), eine Skala, die Valenz und Erregung graphisch als Cartoons abbildet, eingesetzt werden.

1.4.1.2 Experimentelle Befunde

In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über die Befunde der Studien gegeben, die die modulierende Wirkung von Emotionen auf Schmerzprozesse untersucht haben. Die Darstellung der Befunde ist in die Vergleiche der Valenzen: positiv vs. neutral, negativ vs. neutral und positiv vs. negativ aufgegliedert. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der Studien und der angewandten Methoden. Die Tabellen 2 – 4 fassen die Befunde der Studien zusammen. Viele der Studien berichten die Ergebnisse mehrerer Vergleiche, so dass die jeweiligen Studiennummern auch in den Ergebnistabellen mehrmals genannt werden können. Die Ergebnisse sind daher zum Teil nicht unabhängig voneinander.

Bezüglich des subjektiven Schmerzes wurden nur die Befunde berücksichtigt, die während oder nach der Applikation eines konstanten Schmerzstimulus erhoben wurden. Bei einer Schmerzstimulation, die durch die Probanden beendet werden kann, sind die Schmerzeinschätzungen aufgrund der individuell unterschiedlichen Dauer der Stimulation nicht vergleichbar.

Tabelle 1: Studien zur Schmerzmodulation durch Emotionen

Nr.	Studie	N (f/m)	Design ¹	Induktionsmethode		Ausgelöste Emotion
				Schmerz	Emotion	
1	Horan & Dellinger, 1974	18/18	B	CPT ²	Imagination	angenehme Stimmung
2	Westcott & Horan, 1977	40/40	B	CPT	Imagination	Ärger
3	Greenstein, 1984	60/0	B	CPT	Bilder	positive und negative Emotionen
4	Berntzen & Sen, 1986	18/2	W	CPT	Selbstinstruktionen (Velten-Prozedur)	positive und negative Stimmung
5	Cogan, Cogan, Waltz & McCue, 1987	20/20	B	Druckschmerz	Audiokassetten	Lachen (fröhliche Stimmung)
6	Cornwall & Donderi, 1988	0/64	B	Druckschmerz	Ankündigung eines schmerzhaften Reizes bzw. eines Stressinterviews	schmerzbezogene und nicht schmerzbezogene Angst

Emotionale Modulation des Schmerzes: neuronale Korrelate. Theorie

Nr.	Studie	N (f/m)	Design ¹	Induktionsmethode		Ausgelöste Emotion
				Schmerz	Emotion	
7	Smith & Wolpin, 1989	50/50	B	CPT	Imagination	Freude, Traurigkeit, Ärger
8	Zelman, Howland, Nichols & Cleeland, 1991	42/23	B	CPT	Selbstinstruktionen (Velten Prozedur)	positive (fröhlich, zuversichtlich) und negative (traurig, depressiv) Stimmung
9	Bruehl, Carlson & McCubbin, 1993	0/80	B	Druckschmerz	Aktivierung angenehmer Gedächtnisinhalte	positive Emotion (fröhlich)
10	Zillmann, Rockwell, Schweitzer & Sundar, 1993	50/50	B	Druckschmerz	Filme	Positive (fröhliche) und negative (traurige) Stimmung
11	Weaver & Zillmann, 1994	36/36	B	CPT	Filme	positive (fröhliche, humorvolle) und negative (traurige) Stimmung
12	Mini, Rau, Montoya, Palomba & Birbaumer, 1995	0/27	W	Intrakutane elektrische Stimulation	Bilder	positive und negative Emotionen
13	Weisenberg, Tepper & Schwarzwald, 1995	40/40	B	CPT	Filme	positive (humorvoll) und negative (Abscheu) Stimmung
14	Zillmann, de Wied, King-Jablonski & Jenzowsky, 1996	0/72	B	Druckschmerz, CPT	Filme	positive und negative Stimmung
15	Weisenberg, Raz & Hener, 1998	100/100	B	CPT	Filme	positive (fröhliche) und negative (traurige) Stimmung
16	Alden, Dale & DeGood, 2001	25/25	B	CPT	Imagination	positive und negative Stimmung
17	De Wied & Verbaten, 2001	0/65	B	CPT	Bilder	positive und negative Emotion
18	Janssen, Spinhoven & Brosschot, 2001	32/24	B	CPT	Schikane während einer Konzentrationsaufgabe	Ärger
19	Meagher, Arnau & Rhudy, 2001	31/19 bzw. 34/36	B	CPT	Bilder	positive (fröhlich, sexuell erregend) und negative (Angst, Ekel, Ärger, Traurigkeit) Emotionen

Nr.	Studie	N (f/m)	Design ¹	Induktionsmethode		Ausgelöste Emotion
				Schmerz	Emotion	
20	Rhudy & Meagher, 2001a	20/20	B	Hitze	Lärm	Furcht
21	Marchand & Arsenault, 2002	20/20	W	Hitze	Gerüche	positive und negative Stimmung
22	Willoughby, Hailey, Mulkana & Rowe, 2002	36/14	B	CPT	Selbstinstruktionen Velten Prozedur	negative (depressive) Stimmung
23	Huynh Bao & Rainville, 2003	20	W	Hitze	Hypnose	schmerzbezogene negative (Traurigkeit, Ärger) Emotionen
24	Rhudy & Meagher, 2003a	29/32	B	Hitze	Elektroschocks	Furcht
25	Rhudy & Meagher, 2003b	48/47	B	Hitze	Elektroschocks (Furcht) bzw. Androhung von Elektroschocks (Angst)	Angst und Furcht
26	Roy, Peretz & Rainville, 2003	3/5	W	Hitze	Musik	positive (fröhlich) und negative (traurig) Stimmung
27	Villemure, Slotnick & Bushnell, 2003	10/5	W	Hitze	Gerüche	positive und negative Stimmung
28	Rainville, 2004	26	W	Hitze	Hypnose	schmerzbezogene positive (Zuversicht) und negative (Traurigkeit, Angst, Ärger) Emotionen
29	Rainville, Huynh Bao & Chretien, 2005	8/18 bzw. 8/12	W	Hitze	Hypnose	schmerzbezogene positive (Zuversicht, Zufriedenheit) und negative (Trauer, Ärger, Angst) Emotionen

Anm.: ¹ B: between subjects, W: within subjects; ² CPT: Cold Pressor Test

Vergleich positiver und neutraler Emotionen. In der Mehrzahl der Befunde verringerten positive Emotionen den subjektiven Schmerz im Vergleich zu neutralen Emotionen. Allerdings zeigen vier Befunde keine Modulation des subjektiven Schmerzes. In sechs Studien, die die Schmerztoleranz bei positiven und neutralen Emotionen untersuchten, zeigte sich keine größere Schmerztoleranz bei den positiven Emotionen. In vier Studien gingen positive Emotionen mit einer größeren Schmerztoleranz einher. Vier Befunde zeigen eine höhere Schmerzschwelle bei den positiven Emotionen, bei zwei Vergleichen konnte keine Modulation der Schwelle festgestellt werden.

Tabelle 2: Befunde der Studien: Vergleich neutraler und positiver Emotionen¹

		neutral > positiv	neutral = positiv	neutral < positiv
subjektiver Schmerz	Affekt	21, 26, 28, 29	9, 21	
	Intensität	9, 21, 28, 29	21, 26	
	n. n. b. ²	12		
Schmerztoleranz			3, 7, 8, 11, 17, 19	1, 11, 13, 15
Schmerzschwelle			14, 19	5, 10, 14, 19

Anm.: ¹Es sind die in Tabelle 1 aufgeführten Studiennummern eingetragen.

² n. n. b.: nicht näher benannt

Vergleich negativer und neutraler Emotionen. Den Befunden eines stärkeren subjektiven Schmerzes bei negativen Emotionen steht eine geringere Anzahl von Befunden gegenüber, die keinen stärkeren subjektiven Schmerz bei negativen Emotionen zeigten. In einer Studie wurde ein geringerer subjektiver Schmerz unter Angst und Furcht als in der neutralen Bedingung berichtet. In vielen Studien gab es keine Modulation der Schmerztoleranz durch negative Emotionen. Einige Studien zeigen eine geringere, andere eine höhere Schmerztoleranz bei negativen Emotionen. Auch für die Schmerzschwelle konnte teilweise keine Modulation durch negative Emotionen nachgewiesen werden, einige Studien berichten eine höhere Schmerzschwelle bei negativen Emotionen und nur in einer Studie wurde eine niedrigere Schmerzschwelle bei negativen Emotionen beobachtet.

Tabelle 3: Befunde der Studien: Vergleich neutraler und negativer Emotionen¹

		neutral > negativ	neutral = negativ	neutral < negativ
subjektiver Schmerz	Affekt		21	23, 26, 28, 29
	Intensität		21, 26, 29	23, 28, 29
	n. n. b. ²	25		12
Schmerztoleranz		7, 19, 22	2, 6, 7, 8, 11, 15, 17, 19	2, 3, 13, 18
Schmerzschwelle		19	6, 10, 14, 18, 22	10, 20, 24

Anm.: ¹Es sind die in Tabelle 1 aufgeführten Studiennummern eingetragen.

² n. n. b.: nicht näher benannt

Vergleich positiver und negativer Emotionen. Positive Emotionen führten im Vergleich zu negativen Emotionen zu einem geringeren subjektiven Schmerz in vier Vergleichen. Ein Befund zeigt keinen Unterschied im subjektiven Schmerz zwischen positiven und negativen Emotionen. Die Mehrzahl der Studien berichtet eine höhere Schmerztoleranz bei positiven und bei negativen Emotionen. In drei Studien wurde kein Unterschied zwischen positiven und negativen Emotionen festgestellt. In zwei weiteren Studien wurde eine geringere Schmerztoleranz bei positiven Emotionen beobachtet. Zwei Studien konnten eine höhere Schmerzschwelle bei den positiven Emotionen nachweisen, wobei eine dieser Studien diesen Unterschied nur in einer nicht jedoch in einer anderen negativen Emotionsbedingung zeigte.

Tabelle 4: Befunde der Studien: Vergleich negativer und positiver Emotionen¹

	negativ > positiv	negativ = positiv	negativ < positiv
subjektiver Schmerz	Affekt	26, 27	
	Intensität	26	27
	n. n. b. ²	12	
Schmerztoleranz	3, 4	7, 11, 13	7, 8, 15, 16, 17
Schmerzschwelle		10	10, 14

Anm.: ¹Es sind die in Tabelle 1 aufgeführten Studiennummern eingetragen.

² n. n. b.: nicht näher benannt

Nicht-signifikante Befunde. Viele der Studien berichten sowohl signifikante als auch nicht-signifikante Ergebnisse. Zum Teil sind diese differierenden Ergebnisse auf Geschlechtsunterschiede bei der Modulation zurückzuführen (s.u.). Teilweise wurden in den Studien mehrere spezifische Emotionen gleichzeitig untersucht, für die unterschiedliche Befunde berichtet werden. Einige dieser Studien mit inkonsistenten Befunden berichten bezogen auf Valenz oder Erregung eine unterschiedlich erfolgreiche Induktion der verschiedenen Emotionen. Rhudy und Meagher (2003a) beabsichtigten Furcht durch einen Schock hervorzurufen, induzierten jedoch nicht nur Furcht, sondern bei einigen Probanden zusätzlich zur Furcht Humor. Die Autoren teilten die Probanden in zwei entsprechende Gruppen auf. Nur die Gruppe, die ausschließlich Furcht erlebte, zeigte eine erhöhte Schmerztoleranz. In einer Studie von Zillmann und Kollegen, die mit Filmen Emotionen induzierten, wurde eine erhöhte Schmerzschwelle bei negativen Emotionen festgestellt, die durch eine Tragödie induziert worden waren, während bei den durch ein Drama ausgelösten negativen Emotionen keine Modulation festgestellt werden konnte. Die Autoren berichten,

dass das Drama unerwartet hohe Valenzeinschätzungen erreichte und sich nicht von der Kontrollgruppe unterschied (Zillmann et al., 1993). Meagher und Kollegen fanden eine geringere Schmerztoleranz im Vergleich zu einer neutralen Bedingung nur bei Angst-, nicht jedoch bei Ekel. Die physiologische Erregung war bei Angst höher als bei Ekel. Ekel unterschied sich hinsichtlich der physiologischen Erregung nicht von der neutralen Bedingung (Meagher et al., 2001). Diese Befunde lassen vermuten, dass die fehlende Schmerzmodulation zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass die Induktion der gewünschten Valenz und Erregung nicht gelang.

Einige der Studien berichten Effekte, die auf eine Modulation hindeuten, jedoch statistisch nicht signifikant werden. In dieser Übersicht wurden Effekte, die nicht signifikant wurden, nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden die Effektstärken der signifikanten Ergebnisse. Ein sich an den Effektstärken orientierender Überblick würde möglicherweise zu anderen Ergebnissen gelangen.

Fazit. Insgesamt betrachtet stützen die Befunde die Annahme der Schmerz modulierenden Wirkung von Emotionen. Positive Emotionen führen im Allgemeinen zu einer Schmerzinhibition, während negative Emotionen den Schmerz sowohl verstärken als auch verringern können.

1.4.2 Theorien

Im Folgenden werden verschiedene Erklärungsansätze zur Modulation von Schmerz durch Emotionen vorgestellt.

Motivational Priming. Lang (1995) beschreibt Emotionen als Aktionsdispositionen, als Produkte einer Darwinistischen Entwicklung, die den Organismus in eine Handlungsbereitschaft versetzen. Gemäß seiner Theorie des „Motivational Priming“ werden Emotionen durch zwei primäre Motivationssysteme ausgelöst. Dies sind zum einen das appetitive System und zum anderen das aversive System, die aus Netzwerken im Gehirn bestehen und antagonistische Prozesse auslösen. Ist das eine System aktiviert, werden mentale oder verhaltensbezogene Prozesse, die damit in Verbindung stehen, gebahnt, während Reaktionen, die mit dem nicht aktivierten System in Zusammenhang stehen, inhibiert werden. So konnte gezeigt werden, dass der Schreckreflex stärker ausfällt, wenn ein Organismus aversiv motiviert ist, z.B. durch das Anschauen von unangenehmen Bildern. Die Amplitude des Schreckreflexes ist hingegen geringer, wenn der Organismus durch angenehme Bilder positiv motiviert ist (Lang, 1995). Moors und De Houwer (2001) stellten fest, dass Wörter mit einer positiven motivationalen Valenz Annäherungsreaktionen erleichterten, während Wörter

mit einer negativen motivationalen Valenz Rückzugsreaktionen begünstigen. Übertragen auf den Schmerz bedeutet dies, dass Emotionen durch Priming oder inhibitorische Prozesse Schmerz reduzieren oder verstärken können. Gemäß dieser Überlegungen sollten positive Emotionen den Schmerz reduzieren bzw. die Schmerztoleranz sowie die Schmerzschwelle erhöhen, da sie das appetitive System aktivieren und dieses die Reaktionen auf nozizeptive Stimuli inhibiert. Negative Emotionen sollten das aversive Motivationssystem aktivieren, das entsprechende Reaktionen auf schmerzhafte Reize bahnt, und so zu einem erhöhten Schmerzempfinden und einer verringerten Schmerztoleranz und Schmerzschwelle führt (De Vied & Verbatan, 2001; Meagher et al., 2001).

Die von der Theorie postulierte Reduktion des Schmerzes durch positive Emotionen wird durch die Befunde der Studien gestützt. Entgegen der Annahmen der Theorie des „Motivational Priming“ führen negative Emotionen jedoch nicht nur zu einer Faszilitation, sondern zum Teil ebenfalls zu einer Inhibition des Schmerzerlebens. Hier spielen vermutlich weitere Einflussfaktoren, wie z.B. das Ausmaß der Erregung, eine Rolle, die den Geltungsbereich der Theorie des „Motivational Priming“ einschränken bzw. genauer definieren können (siehe Abschnitt 1.4.3).

Kognitive Bewertungsprozesse. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Emotionen kognitive Prozesse beeinflussen (Lewis, 2005). Emotionale Zustände beeinflussen z.B., welche Gedächtnisinhalte bei einem Ereignis abgerufen werden (Moss & Damasio, 2001). Wenn Individuen in einer spezifischen Stimmung sind, ist es wahrscheinlich, dass sie stimmungskongruente Informationen erinnern (Salovey & Birnbaum, 1989). So können positive Emotionen das Abrufen positiver Gedächtnisinhalte erleichtern (Ashby, Isen & Turken, 1999). Auch Beurteilungen können beeinflusst werden, da diese oft auf den Informationen basieren, die leichter und schneller aus dem Gedächtnis abrufbar sind (Salovey & Birnbaum, 1989). Obwohl positive Stimmungen einen stärkeren Effekt auf kognitive Prozesse ausüben als negative Stimmungen (Stegge, Terwogt & Koops, 1994), kann vermutet werden, dass auch negative Emotionen ähnlich wie positive Emotionen wirken. So berichten z.B. Willoughby und Kollegen eine modulierende Wirkung depressiver Stimmung auf katastrophisierende Gedanken und auf die Schmerztoleranz, wobei von den Ergebnissen dieser Studie nicht auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann (Willoughby et al., 2002). Positive und negative Emotionen können gemäß dieser Überlegungen die Bewertung eines Stimulus und/oder die Einschätzung der eigenen Kompetenz zur Bewältigung von Schmerz modifizieren (De Vied & Verbatan, 2001), z.B. indem sie Erinnerungen an die Bewältigung einer vergangenen Schmerzsituation hervorrufen. Eine

solche Modifizierung wiederum kann sich auf den erlebten Schmerz auswirken. In ihrem allgemeinen Schmerzregulationsmodell postuliert Schermelleh-Engel einen Einfluss der wahrgenommenen Kompetenz zur Bewältigung von Schmerz auf die wahrgenommene Schmerzintensität, die Schmerzemotionen und das Bewältigungsverhalten. In einer Studie, die dieses Modell prüfte, wurde u.a. ein negativer Zusammenhang zwischen wahrgenommener Kompetenz zur Bewältigung des Schmerzes und der subjektiv erlebten Schmerzintensität festgestellt (Schermelleh-Engel, Eifert, Moosbrugger & Frank, 1997).

Aus diesem theoretischen Ansatz lässt sich ebenfalls eine inhibitorische Wirkung positiver Emotionen auf die Schmerzwahrnehmung ableiten, die sich in der Mehrzahl der Studien zeigte. Wird berücksichtigt, dass negative Emotionen vermutlich geringere Auswirkungen auf kognitive Prozesse ausüben als positive Emotionen, sollte es gemäß dieser Theorie zwar zu einer Schmerz verstärkenden Wirkung negativer Emotionen kommen, die Bahnung sollte jedoch geringer ausfallen als die Inhibition von Schmerz durch positive Emotionen. Möglicherweise ist der geringere Effekt negativer Emotionen auf kognitive Prozesse eine Ursache für die zum Teil uneinheitlichen Ergebnisse der Studien bezüglich der Wirkung negativer Emotionen.

Das **Perceptual-Defensive-Recuperative-Model** von Bolles und Fanselow (1980) beschreibt den Zusammenhang zwischen Furcht und Schmerz. Die Autoren fassen Schmerz und Furcht als zwei distinkte Motivationssysteme auf, die unterschiedlichen Funktionen dienen und einer gegenseitigen Hemmung unterliegen. Schmerz dient primär der Integration und Organisation erholungsfördernder Verhaltensweisen und fördert auf diese Weise den Heilungsprozess nach einer Verletzung. Furcht organisiert und koordiniert defensive Verhaltensweisen. Das Modell basiert auf der Überlegung, dass es neben Situationen, in denen Schmerz sinnvoll ist, ebenfalls Kontexte gibt, in denen die Inhibition von Schmerz vorteilhafter ist. Nach Auffassung der Autoren hat Furcht höhere Priorität und inhibiert Schmerz bzw. Schmerzreaktionen, die mit Furchtreaktionen wie Flucht oder Kampf interferieren, um so das Überleben eines Organismus zu sichern. Ist die Gefahr vorbei, sind Schmerz motivierte Verhaltensweisen sinnvoll, die die Erholung des Organismus fördern. (Bolles & Fanselow, 1980).

Das Modell von Bolles und Fanselow (1980) bezieht sich auf eine spezifische Emotion: Furcht. Aus den oben aufgeführten Studien lassen sich kaum Rückschlüsse auf das Modell ableiten, da nur sehr wenige Studien zwischen Angst und Furcht differenzieren. Angst und Furcht sind qualitativ unterschiedliche emotionale Zustände. Während Furcht eine

unmittelbare Alarmreaktion auf eine vorhandene Bedrohung ist, die durch Fluchtimpulse und erhöhte sympathische Erregung gekennzeichnet ist, ist Angst eine zukunftsorientierte Emotion, ausgelöst durch die Antizipation einer potentiellen Bedrohung und einhergehend mit Hypervigilanz und somatischer Anspannung. Furcht mobilisiert den Organismus zur Aktion, während Angst zu einer verstärkten Beobachtung der Umwelt und des eigenen Körpers führt (Rhudy & Meagher, 2000).

Einige der Studien zeigen, dass Furcht zu einer erhöhten Schmerzschwelle und einem geringeren subjektiven Schmerz führen kann (Rhudy & Meagher, 2001a; Rhudy & Meagher, 2003a, b).

Motivations-Entscheidungs-Modell. Ein ähnliches Modell, das sich jedoch nicht nur auf den Zusammenhang von Furcht und Schmerz bezieht, wurde von Fields (2007) formuliert. Fields ist der Ansicht, dass Schmerz als eine von vielen Motivationen aufgefasst werden kann, die das Verhalten eines Individuums bestimmen. Auch Emotionen werden häufig mit Handlungstendenzen assoziiert. Tritt Schmerz mit anderen konkurrierenden Motivationen auf, muss eine Entscheidung getroffen werden, welche dieser verschiedenen Motivationen das Verhalten steuern soll. Fields nimmt an, dass alles, was potentiell bedeutsamer für das Überleben ist als Schmerz, antinozizeptive Wirkungen hat. Dazu können lebensbedrohliche, aber auch andere Reize gehören, die als bedeutsamer als der Schmerz aufgefasst werden. Die Aussicht auf eine Belohnung und die damit einhergehende Freude können z.B. dazu führen, dass ein Schmerzreiz länger ausgehalten wird. Entsprechend der Annahmen dieses Modells können sowohl positive als auch negative Emotionen den Schmerz reduzieren, wenn sie als bedeutsamer für das Individuum eingeschätzt werden als der Schmerzreiz.

Fazit. Während die Theorien zur Schmerzmodulation für positive Emotionen generell eine Schmerz inhibierende Wirkung postulieren und dies durch die Mehrzahl der Studien auch bestätigt wird, widersprechen sich die Annahmen der Theorien bezüglich der Wirkung negativer Emotionen. Die Studien zeigen, dass negative Emotionen den Schmerz sowohl verstärken als auch verringern können.

1.4.3 Faktoren der Schmerzmodulation

Im Folgenden werden Faktoren diskutiert, die Einfluss auf die Schmerzmodulation durch Emotionen ausüben können.

Erregung. Eine Variable, deren moderierender Einfluss auf die Schmerzmodulation diskutiert wird, ist die Erregung. Emotionen können nicht nur durch ihre Valenz beschrieben werden,

sondern ebenfalls durch die von ihnen hervorgerufene Erregung. Einige Autoren vermuten, dass ein gewisses Maß an Erregung vorhanden sein muss, wenn Emotionen eine Schmerz modulierende Wirkung zeigen sollen (Rhudy & Meagher, 2001b). So führten in einer Studie positive Emotionen, die durch hoch erregende erotische Bilder ausgelöst wurden, zu höheren Schmerzaffekt- und Intensitätsschwellen als die durch weniger erregende Kuscheltierbilder ausgelösten positiven Emotionen (Meagher et al., 2001).

Die durch die Emotionsstimuli ausgelöste Erregung wurde nicht in allen Modulationsstudien erhoben. Nur in weniger als der Hälfte der Modulationsstudien wurden subjektive Einschätzungen der Erregung und/oder physiologische Erregungsmaße wie Herzrate oder elektrodermale Reaktion erhoben. In Studien, in denen mehrere Indikatoren für die physiologische Erregung erhoben wurden, sind die Befunde für die verschiedenen Erregungsmaße teilweise uneinheitlich, so dass ein Rückschluss auf den Zusammenhang zwischen physiologischer Erregung und emotionaler Schmerzmodulation schwierig ist. Beim Vergleich der subjektiven Erregungseinschätzungen in den verschiedenen Studien zeigt sich, dass eine emotionale Modulation des Schmerzes mit hohen Erregungswerten (Werte von über 6 auf einer 10-stufigen Skala bzw. über 5 auf einer 9-stufigen Skala) in den Emotionsbedingungen einhergeht (Mini et al., 1995; Rhudy & Meagher, 2001a; Rhudy & Meagher, 2003a,b). Studien, die niedrigere subjektive Erregungswerte berichten, führen bezüglich der Schmerzmodulation zu inkonsistenten Ergebnissen (Meagher et al., 2001; Zillmann et al., 1996). Diese Befunde weisen auf eine Rolle der Erregung bei der emotionalen Schmerzmodulation hin.

Die Bedeutung der Erregung für die Schmerzmodulation lässt sich zum einen im Rahmen der Theorie des „Motivational Priming“ erklären (siehe Abschnitt 1.4.2). Die Erregung steht in Zusammenhang mit dem Grad der Aktivierung der beiden Motivationssysteme (Rhudy & Meagher, 2001b). So korreliert die berichtete Erregung mit physiologischen Indikatoren, wie beispielsweise der Herzrate oder dem Blutdruck, sowie mit der elektrischen Hirnaktivität (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer & Lang, 2000). Eine stärkere Aktivierung des jeweiligen Motivationssystems bei starker Erregung hätte wiederum eine größere Inhibition der dem Motivationssystem gegenläufigen Prozesse bzw. eine stärkere Fazilitation der dem Motivationssystem entsprechenden Prozesse zur Folge.

Einige Autoren vermuten jedoch, dass die Theorie des „Motivational Priming“ nicht uneingeschränkt auf alle Emotionen anwendbar ist, sondern dass speziell bei negativen Emotionen das ausgelöste Erregungsniveau entscheidend für die Gültigkeit der Theorie ist. So

nehmen Rhudy und Kollegen an, dass der Effekt negativer Emotionen allgemein durch das Ausmaß der durch den emotionalen Stimulus ausgelösten Bedrohung und Erregung determiniert wird (Rhudy, Williams, McCabe, Rambo & Russell, 2006). Je bedrohlicher ein Stimulus ist, desto mehr Erregung löst er aus und desto eher setzt er ein Flucht- oder Abwehrverhalten in Gang, welches das Überleben des Organismus sichern soll und das, entsprechend des „Perceptual-Defensive-Recuperative-Models“ (siehe Abschnitt 1.4.2) von Bolles und Fanselow (1980), Priorität vor den Schmerzreaktionen hat. Ein negativer emotionaler Stimulus, der als sehr bedrohlich wahrgenommen wird und eine starke Erregung auslöst, sollte dementsprechend zu einer Hypoalgesie führen, während ein negativer Stimulus mit geringem Bedrohungspotential weniger Erregung auslösen und in einer Hyperalgesie resultieren sollte (Rhudy et al., 2006).

Emotionen, die durch einen unterschiedlichen Bedrohungsgehalt und ein ungleiches Erregungsniveau gekennzeichnet sind, sind z.B. Angst und Furcht. Angst geht mit weniger Erregung einher als Furcht. Werden die Studien verglichen, die den Schmerz durch Angst bzw. Furcht modulierten, zeigt sich, dass durch Lärm und Schock ausgelöste Furcht, die mit hoher subjektiver Erregung einherging, zu einer erhöhten Schmerzschwelle und einem geringeren subjektiven Schmerz führte (Rhudy & Meagher, 2001a; Rhudy & Meagher, 2003a, b), während durch Bilder ausgelöste Angst, die mit niedrigeren subjektiven Erregungswerten einherging, zu einer verringerten Schmerztoleranz führte (Meagher et al., 2001). Die verminderte Schmerztoleranz bei Angst kann dadurch erklärt werden, dass das Individuum in eine erhöhte Alarmbereitschaft versetzt und die Aufmerksamkeit auf die für das Überleben wichtigen Reize, wie z.B. den Schmerz gelenkt wird, der deshalb verstärkt wahrgenommen wird. Furcht hingegen geht mit sehr starker Erregung einher und wird damit zu einem wichtigeren Reiz als der Schmerz. Die Aufmerksamkeit wird in diesem Fall auf die Furcht und die überlebensnotwendigen Verhaltensweisen gerichtet, der Schmerz weniger wahrgenommen (Rhudy & Meagher, 2000).

Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Erregung ein wichtiger Faktor bei der Differenzierung des Geltungsbereiches der verschiedenen Schmerzmodulationstheorien ist. So vermuten Meagher und Kollegen, dass das Modell von Bolles und Fanselow die Auswirkungen starker Furcht vorhersagt, während die Theorie des Motivational Priming den Effekt von Angst mit niedrigem bzw. mittlerem Erregungsniveau beschreibt (Meagher et al., 2001).

Aufmerksamkeit. Ein potentieller Faktor in der Schmerzmodulation, der häufig untersucht wurde, ist der Aufmerksamkeitsfokus einer Person. Wird die Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz gelenkt, resultieren höhere Schmerzeinschätzungen als bei einer Ablenkung der Aufmerksamkeit von dem Schmerzreiz (siehe z.B. Janssen & Arntz, 1996; Janssen, Arntz & Bouts, 1998, Villemure et al., 2003). Dies lässt sich dadurch erklären, dass Aufmerksamkeit auf einen nozizeptiven Stimulus gerichtet werden muss, damit Schmerz erlebt werden kann. Die zur Verfügung stehende Aufmerksamkeitskapazität ist jedoch begrenzt, so dass weniger Schmerz erlebt wird, wenn andere Aktivitäten oder Stimuli Aufmerksamkeit beanspruchen und damit Aufmerksamkeitsressourcen von dem nozizeptiven Stimulus abziehen. Auch der Einfluss emotionaler Stimuli kann auf Prozesse der Aufmerksamkeitslenkung zurückzuführen sein (De Wied & Verbaten, 2001). Der emotionale Gehalt eines Stimulus dient als Indikator für die Bedeutsamkeit des Stimulus, die wiederum die Aufmerksamkeit steuert (Taylor & Fragopanagos, 2005). Emotional relevante Stimuli erhalten daher vermutlich eine größere Aufmerksamkeit als neutrale Stimuli (Robinson, 1998), so dass Stimuli mit emotionalen Inhalten den Schmerz effektiver reduzieren sollten als Stimuli mit nicht emotionalen Inhalten. Auch hier spielt das Ausmaß der Erregung eine Rolle. So lenken hoch erregende emotionale Stimuli die Aufmerksamkeit vermutlich eher auf sich und ziehen sie damit von dem Schmerzreiz ab als weniger erregende Stimuli.

Wenn die Modulation von Schmerz durch Emotionen ausschließlich auf Aufmerksamkeitsprozesse zurückzuführen ist, sollten sowohl Stimuli mit positivem emotionalen Inhalt als auch solche mit negativem emotionalen Inhalt die Schmerzwahrnehmung verringern. Sind es jedoch nicht nur die Distraktoreigenschaften emotionaler Stimuli, die die Schmerzwahrnehmung beeinflussen, sondern die Valenz der Stimuli selbst, sollten sich positive, negative und neutrale emotionale Stimuli in ihren Auswirkungen auf die Schmerzerfahrung unterscheiden (De Wied & Verbaten, 2001). Die Befunde der Studien zeigen, dass positive und negative Emotionen unterschiedliche Auswirkungen auf die Schmerzwahrnehmung haben können. Dementsprechend sind es nicht ausschließlich die Distraktoreigenschaften der Emotionen, die für die Schmerzmodulation entscheidend sind.

Geschlecht. Möglicherweise modulieren Emotionen das Schmerzerlebnis von Männern und Frauen unterschiedlich. Die meisten der Studien zur Schmerzmodulation untersuchten sowohl Männer als auch Frauen. In sieben dieser Studien, wurde das Geschlecht nicht in der Auswertung berücksichtigt. In acht Studien gab es keine Geschlechtsunterschiede. In drei Studien wurden Geschlechtsunterschiede bezüglich der Schmerzmaße berichtet, jedoch keine

Interaktionen zwischen den emotionalen Bedingungen und dem Geschlecht. Männer hatten in diesen Studien eine höhere Schmerztoleranz und höhere Schmerzschwellen als Frauen. Fünf Studien berichten Unterschiede in der emotionalen Schmerzmodulation zwischen Männern und Frauen. Rhudy und Williams vermuten, dass Unterschiede in der Erfahrung und Verarbeitung von Emotionen bei Männern und Frauen für Unterschiede in der Schmerzmodulation verantwortlich sind. Während Frauen stärker auf negative Stimuli reagieren sollen als Männer, scheinen Männer stärker auf positive Stimuli zu reagieren als Frauen (Rhudy & Williams, 2005). Diese Annahme wird durch die Befunde nur teilweise gestützt.

Eine höhere Schmerztoleranz bei Ärger konnten Westcott und Horan (1977) nur bei ihren weiblichen Probanden, nicht jedoch bei ihren männlichen Probanden feststellen. Die Autoren fanden keine Unterschiede in den induzierten Emotionen zwischen Männern und Frauen. In einer Studie von Weaver und Zillmann (1994) hatten nur Männer eine größere Schmerztoleranz bei den positiven Emotionen, wobei die männlichen und weiblichen Probanden die Filme zur Induktion positiver und neutraler Emotionen ähnlich unterhaltsam fanden. Angaben zu spezifischen Emotionen wurden nicht gemacht. Marchand und Arsenaault (2002) berichten eine Modulation des subjektiven Schmerzes durch positive Emotionen nur bei Frauen. In dieser Studie wurden keine spezifischen Emotionen erhoben, sondern nur die allgemeine emotionale Stimmung. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Meagher und Kollegen beobachteten eine Modulation der Schwelle durch erotisches Bildmaterial nur bei Männern (Meagher et al., 2001). Die Männer gaben höhere Valenzeinschätzungen bei den erotischen Bildern an als die Frauen. Rhudy und Meagher verwendeten als angstauslösenden Stimulus Lärm, der bei den weiblichen Probanden Angst auslöste, bei den männlichen Probanden jedoch nicht. Nur die Frauen zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Schmerzschwelle (Rhudy & Meagher, 2001a).

Die Befunde der zwei letztgenannten Studien weisen darauf hin, dass die unterschiedlichen Befunde bei Männern und Frauen zum Teil durch geschlechtsspezifische emotionale Reaktionen auf die entsprechenden Emotionsinduktionsmethoden erklärt werden können.

1.5 Neuronale Korrelate der Schmerzmodulation

Die oben angeführten Ergebnisse belegen trotz der zum Teil uneinheitlichen Befundlage das generelle Schmerz modulierende Potential von Emotionen. Worauf ist eine solche veränderte Schmerzwahrnehmung zurückzuführen? Zum einen könnte sie aus einer gewandelten Bewertung unveränderter afferenter neuronaler nozizeptiver Information resultieren. Zum

anderen könnte sie sich auch aus einem veränderten nozizeptiven Informationsfluss ergeben (Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller & Büchel, 2006). Da viele neuronale Strukturen sowohl Schmerz als auch Emotionen verarbeiten, ist zum einen eine direkte Interaktion der Verarbeitung in diesen Strukturen möglich. Zum anderen können Emotionen möglicherweise das endogene deszendierende Schmerz modulierende System beeinflussen. Dieses besteht aus einem Netzwerk von Strukturen, u.a. das periaquäduktale Grau (PAG), die rostrale ventromediale Medulla (RVM) und das Rückenmark. Durch dieses System können sowohl inhibitorische als auch bahnende Mechanismen in Gang gesetzt werden (Gebhart, 2004; Ren & Dubner, 2002).

Endogenes deszendierendes Schmerz modulierendes System. Zum schmerzmodulierenden System gehören das PAG und die RVM. Das PAG erhält nozizeptiven Input von aufsteigenden spinothalamischen Bahnen und deszendierenden regulatorischen Input von höheren Hirnstrukturen (Valet et al., 2004). Daten von Tierstudien belegen den kortikalen Input in das PAG aus einer Reihe von Schmerz verarbeitenden Strukturen, z.B. aus somatosensorischen Arealen, dem insulären Kortex, dem medialen präfrontalen Kortex und aus verschiedenen Arealen des ACC (Bingel et al., 2006). Das PAG ist Teil eines opioid gesteuerten Kreislaufes, der die nozizeptiven Neurone im Hinterhorn (Bingel et al., 2006) und damit die Transmission des nozizeptiven Inputs kontrolliert (Valet et al., 2004). Angenommen wird, dass das PAG die nozizeptive Transmission indirekt über neuronale Verbindungen zur rostralen ventromedialen Medulla (RVM) kontrolliert. Das PAG ist neben dem Nucleus cuneiformis (NCF) die Region, aus der am meisten Input in die RVM gelangt. Die RVM projiziert selektiv zu Schmerz verarbeitenden Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks (Bingel et al., 2006; Fields, 2004; Zambreanu, Wise, Brooks, Iannetti & Tracey, 2005).

Einige Autoren vermuten, dass das PAG-RVM-Netzwerk globale statt topographisch diskrete Kontrolle über Schmerztransmissionsneurone im dorsalen Horn ausübt (Tracey et al., 2002). Andere Autoren verweisen darauf, dass die Stimulation verschiedener Areale des PAG eine Analgesie in verschiedenen Arealen des Körpers hervorrufen kann, und nehmen daher an, dass das PAG, somatotopisch organisiert, antinozizeptive Effekte hervorrufen kann (Bingel et al., 2006).

Verschiedene Studien konnten eine erhöhte Aktivierung des PAG unter Schmerzmodulationsbedingungen nachweisen (Petrovic, Kalso, Petersson & Ingvar, 2002; Tracey et al., 2002; Valet et al., 2004; Wager et al., 2004). Tracey und Kollegen testeten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die Hypothese, das PAG sei Teil

einer deszendierenden Bahn, die aufmerksamkeitsbezogene Kontrolle über Schmerz ausübt. Die Autoren verglichen die Aktivität im PAG während schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Hitzereize unter zwei verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen. Zum einen sollten die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf den Schmerz- bzw. Hitzereiz lenken und zum anderen sollten sie sich von diesem Reiz ablenken. Die subjektiven Schmerzeinschätzungen (Intensität und Affekt) waren in der Ablenkungsbedingung geringer als in der Bedingung, in der die Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz gerichtet war. Im Vergleich zu der Bedingung mit dem nicht-schmerzhaften Hitzereiz zeigte sich in der schmerzhaften Bedingung eine erhöhte Aktivität im PAG. Es zeigte sich zudem ein signifikanter Anstieg in der Aktivierung des PAG während des noxischen Reizes, wenn die Probanden von dem Schmerzreiz abgelenkt waren. Die Aktivierungsänderungen in dem PAG zwischen den Bedingungen korrelierten signifikant mit den Änderungen in den subjektiven Schmerzeinschätzungen für die Intensität, nicht jedoch für den Affekt. Die Korrelation deutet darauf hin, dass die Aktivitätsänderungen im PAG in direkter Beziehung mit der Schmerzwahrnehmung stehen (Tracey et al., 2002).

Das PAG und die RVM verfügen über ein physiologisches Substrat für die Modulation der Schmerzverarbeitung (Zambrenau et al., 2005). Die schmerzmodulierenden Kreisläufe können sowohl eine verringerte als auch eine verstärkte nozizeptive Transmission hervorrufen. Die Kontrolle findet vermutlich über die Aktivität zweier Klassen von Zellen statt. Die Aktivität der sogenannten On-Zellen, die durch einen plötzlichen Anstieg in ihrer Feuerungsrate kurz vor der Initiation einer nozizeptiven Reaktion charakterisiert sind, ist mit der Bahnung nozizeptiven Verhaltens assoziiert. Die Aktivität der Off-Zellen, die in ihrer Feuerungsrate kurz vor einer nozizeptiven Reaktion eine Pause einlegen, ist mit einer Inhibition nozizeptiven Verhaltens assoziiert (Ren & Dubner, 2002). Diese Zellen liegen im PAG und in der RVM. Die Axone der On- und Off-Zellen in der RVM projizieren direkt und selektiv zu den Hinterhorn-Laminae, die nozizeptive Signale weiterleiten. Über diese Verbindungen kann der ascendierende nozizeptive Input aus den Hinterhornneuronen moduliert werden, wobei On-Zellen die nozizeptive Transmission bahnen, während Off-Zellen sie inhibieren (Fields, 2004).

Die On- und Off-Zellen zeigen reziproke Aktivierungsmuster, können trotz dieser reziproken Tendenz jedoch auch unabhängig voneinander aktiv sein (Fields, 2004). Das Aktivitätsmuster variiert mit den Schlaf- und Wach-Phasen eines Organismus. So sind die Off-Zellen während des Tiefschlafs kontinuierlich aktiv, während sie im REM-Schlaf und im Wachzustand nur sporadisch aktiv sind. Die On-Zellen hingegen zeigen eine verminderte Aktivität während des

Tiefschlafs, während sie im REM-Schlaf und im wachen Organismus stärker aktiv sind (Mason, 2001). Aufgrund dieser Beobachtungen vermutet Mason (2001), dass die kortikale Aktivität, durch die der Wachzustand und der REM-Schlaf im Gegensatz zum Tiefschlaf gekennzeichnet sind, die spontane Feuerungsrate der On- und Off-Zellen determiniert. Noxische Stimuli können die On-Zellen anregen, wobei Änderungen in der Entladungsrate der On- und Off-Zellen durch noxische Reize ebenfalls von der kortikalen Aktivierung abhängig zu sein scheinen. So führen z.B. Stimuli, die von einer wachen Person als moderat schmerzhaft eingestuft werden, während des Tiefschlafs zu keinen verhaltensbezogenen Reaktionen (Mason, 2001).

Opioide spielen eine wichtige Rolle im endogenen deszendierenden schmerzmodulierenden System. Durch die Gabe von μ -opioide Rezeptor Agonisten kann die Feuerungsrate der On- und Off-Zellen beeinflusst werden. Agonisten erhöhen die Feuerungsrate der Off-Zellen und inhibieren die On-Zellen-Aktivität (Mason, 2001). Auf kortikaler Ebene führen μ -opioide Rezeptor Agonisten wie Fentanyl und Remifentanyl zu einer verminderten Aktivierung schmerzverarbeitender Strukturen während der Applikation schmerzhafter Stimuli (Porro, 2003).

Eine erhöhte Aktivierung des PAG, wie sie von einigen Studien während der Schmerzmodulation berichtet wird, führt möglicherweise zu einer Freisetzung von endogenen Opioiden, die ihre antinozizeptiven Effekte durch opioide Synapsen des RVM Systems entfalten (Tracey et al., 2002). So führt die elektrische Stimulation des PAG zu einer stimulationsinduzierten Analgesie, die auf die Freisetzung von endogenen Opioiden zurückzuführen ist, da die Analgesie durch die Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon aufgehoben werden kann (Valet et al., 2004). Im PAG-RVM System disinhibieren Opioide die RVM Off-Zellen. Die Disinhibition von Off-Zellen ermöglicht ihnen ihre antinozizeptiven Effekte auf schmerzübertragende Neurone im dorsalen Horn zu entfalten (Tracey et al., 2002).

Das endogene deszendierende System kann somit die nozizeptive Transmission auf spinaler Ebene beeinflussen und auf diese Weise den ascendierenden nozizeptiven Input in höhere Strukturen verringern (Price, 2006). Es steht möglicherweise unter der direkten Kontrolle höherer subkortikaler und kortikaler Strukturen (Petrovic et al., 2002). Vor allem die Amygdala sowie Regionen des ACC und des präfrontalen Kortex werden mit regulierenden Funktionen bei der Schmerzmodulation in Zusammenhang gebracht (siehe Abbildung 7).

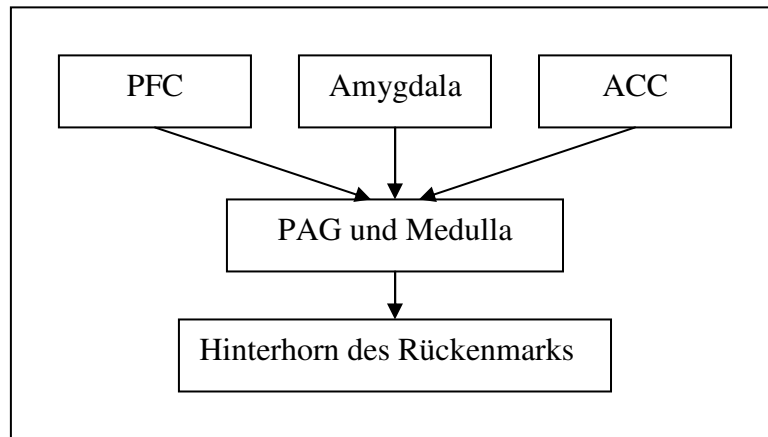


Abbildung 7: Wichtige Strukturen des schmerzmodulierenden Systems.

Amygdala. Die Amygdala nimmt eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli ein und ist ebenfalls an der Schmerzverarbeitung beteiligt. Auch bei der Interaktion von Schmerz und Emotionen scheint sie eine wichtige Rolle zu spielen und sowohl an der Hyperalgesie als auch an der Hypoalgesie beteiligt zu sein (Neugebauer et al., 2004). Studien belegen die Beteiligung der Amygdala an durch Furcht oder Stress ausgelöster Analgesie (Bingel et al., 2006). In Situationen, in denen das Überleben eines Organismus gefährdet ist und Flucht oder Kampfreaktionen gefordert sind, wird die Aufmerksamkeit von dem Schmerz abgelenkt. Dabei spielt die Amygdala anscheinend eine wichtige Rolle (Neugebauer, 2007). Läsionen, speziell im zentralen Kern der Amygdala, reduzieren diese Analgesie (Neugebauer et al, 2004). Auch eine durch exogene opioide Agonisten ausgelöste Antinozizeption wird durch Läsionen des zentralen Kerns reduziert (Manning, 1998). Unilaterale elektrische Stimulation des zentralen Kerns führt zu einer Reduktion des Schmerzverhaltens (Neugebauer et al, 2004). Der zentrale Kern der Amygdala weist Verbindungen zu verschiedenen Hirnstrukturen auf und ist über die ventrale amygdaloide Bahn mit dem Hirnstamm und dort u. a. mit dem PAG und mit der ventrolateralen Medulla verbunden. Elektrische und chemische Stimulation des zentralen Kerns kann Neurone im Hirnstamm sowohl aktivieren als auch inhibieren. Analgetische Effekte einer Aktivierung von opioiden Rezeptoren im zentralen Kern der Amygdala können durch Läsionen des PAG oder der RVM inhibiert werden (Neugebauer et al, 2004). Diese Daten deuten auf eine regulierende Beeinflussung der deszendierenden Schmerzbahnen durch die Amygdala hin.

Anteriorer zingulärer Kortex (ACC). Der ACC spielt bei der Kontrolle des Hirnstamms durch höhere kortikale Regionen vermutlich eine Schlüsselrolle, wobei er seinen Einfluss zum

einen über direkte Projektionen zum PAG und zum anderen über den medialen thalamischen Kern ausüben könnte. Der ACC wird in verschiedene Subregionen unterteilt, denen unterschiedliche Funktionen zugesprochen werden. Petrovic und Ingvar fassen die Ergebnisse mehrerer Studien zusammen und zeigen, dass Aktivitätserhöhungen während der Schmerzmodulation in der rostralen emotionalen Subregion des ACC auftreten (Petrovic & Ingvar, 2002).

Es wird vermutet, dass eine erhöhte ACC-Aktivität das endogene analgetische System anstößt, indem es das PAG aktiviert. Die Aktivierung des PAG oder der RVM durch elektrische Stimulation vermindert die Reaktionen der Hinterhornneurone und inhibiert spinale nozizeptive Reflexe. Die in bildgebenden Verfahren festgestellte erhöhte Aktivität im ACC während einer Placebo-Analgesie ist möglicherweise auf die Freisetzung von Opioiden im ACC zurückzuführen, in dem sich eine große Anzahl von Opioidrezeptoren befindet. Es wird angenommen, dass die Aktivierung dieser Opioidrezeptoren endogene analgetische Systeme anregt, die ihren Ursprung im PAG haben (Zhuo, 2005).

Gestützt wird diese Annahme durch die Befunde verschiedener Schmerzmodulationsstudien. Petrovic und Kollegen verglichen in einer PET Studie die neuronale Aktivität während einer durch Opiate induzierten Analgesie mit der neuronalen Aktivität unter Schmerz. Sie fanden eine Aktivierung des kaudalen Teils des ACC bei Schmerz und eine Aktivierung des rostralen ACC bei der Gabe von Opiaten. Die Aktivität im rostralen ACC kovarierte mit Aktivität in Arealen des Hirnstamms (nahe des PAG und der Pons) während der Analgesie, nicht jedoch bei Schmerz. Die Unterschiede zwischen diesen Regressionen waren signifikant (Petrovic et al., 2002). Bingel und Kollegen (2006) verglichen die neuronale Aktivität während einer schmerzhaften Laserstimulation mit und ohne Placebo und stellten eine placebobezogene Aktivität im rACC fest, die mit Aktivität in der Amygdala und im PAG kovarierte.

Der rostrale bzw. perigenuale ACC scheint auch an der Kontrolle der Schmerzverarbeitung durch Aufmerksamkeitsprozesse beteiligt zu sein. Während einer Ablenkungsaufgabe, die mit einer reduzierten Schmerzempfindung einherging, stellen Valet und Kollegen eine erhöhte Aktivität im perigenualen ACC fest (Valet et al., 2004). Der rostrale ACC ist ebenfalls an der Verarbeitung emotionaler Prozesse beteiligt und spielt somit möglicherweise auch eine Rolle bei der emotionalen Modulation von Schmerz. Auch diese kognitiven bzw. emotionalen Faktoren modulieren die Schmerzverarbeitung möglicherweise über die Aktivierung des endogenen Opioidsystems.

Neuronale Aktivität kann sowohl exzitatorische als auch inhibitorische neuronale Aktivität beinhalten. Bildgebende Verfahren zeigen nicht, ob ein Anstieg in der metabolischen Aktivität auf Änderungen in inhibitorischen oder exzitatorischen Neuronen zurückzuführen ist. Neuere Befunde weisen darauf hin, dass eine elektrische Stimulation des ACC keine analgetischen Effekte auslöst, sondern spinale nozizeptive Reflexe erleichtert (Frankland & Teixeira, 2005). Dagegen führte die Inhibition opioider Rezeptoren im ACC zu einer Inhibition exzitatorischer synaptischer Transmission und reduzierten nozizeptiven Reaktionen. Eine erhöhte exzitatorische Transmission im ACC ist daher wahrscheinlich nicht die Ursache für die Aktivierung endogener analgetischer Systeme (Zhuo, 2005). Zhuo diskutiert als alternative Erklärung der ACC-Aktivität während der Placebo-Analgesie eine erhöhte Aktivität von lokalen inhibitorischen Neuronen. Die erhöhte inhibitorische Aktivität im ACC reduziert die Anzahl exzitatorischer Reaktionen auf schmerzhafte Stimuli. Mögliche Mechanismen einer durch ACC-Aktivierung hervorgerufener Analgesie sind die Inhibition von Schmerz verarbeitenden Neuronen im ACC durch die Freisetzung von GABA aus inhibitorischen Neuronen oder die durch GABA und/oder Opioide hervorgerufene Inhibition von Neuronen im ACC, die deszendierende Innervationen zur RVM aufweisen, so dass deszendierende, die Schmerzreaktionen bahnende, Einflüsse abgeschwächt werden (Zhuo, 2005).

Neben einer erhöhten neuronalen Aktivität im rostralen Bereich des ACC zeigen Schmerzmodulationsstudien in den Analgesiebedingungen ebenfalls eine verringerte neuronale Aktivität in den schmerzverarbeitenden Regionen des ACC, die eher kaudal liegen (z.B. Frankenstein, Richter, McIntyre & Remy, 2001; Hoffman et al., 2004; Koyama, McHaffie, Laurienti & Coghill, 2005; Longe et al., 2001; Price, Craggs, Verne, Perlstein & Robinson, 2007; Valet et al., 2004; Wager et al., 2004). Diese verminderte neuronale Aktivität geht in vielen Studien mit niedrigeren subjektiven Schmerzeinschätzungen einher.

Präfrontaler Kortex. Der präfrontale Kortex weist dichte Faserverbindungen zum ACC und zum Hirnstamm auf und wird mit kognitiver Schmerzmodulation in Verbindung gebracht. Über top-down Prozesse kann der PFC vermutlich die verhaltensbezogene Dominanz von Schmerz in Abhängigkeit von dem motivationalen und emotionalen Kontext beeinflussen.

Studien berichten eine erhöhte Aktivität im PFC während durch Placebo induzierter Analgesie (Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2004). Der PFC repräsentiert vermutlich die durch das Placebo ausgelösten Erwartungen. Eine erhöhte Aktivierung des OFC ist bei einem reduzierten Schmerzempfinden zu beobachten, das durch die Manipulation der

Aufmerksamkeitsfokussierung ausgelöst wurde (Valet et al., 2004). Möglicherweise stoßen solche oder andere externale Faktoren präfrontale Mechanismen an, die die Freisetzung von Opioiden im PAG auslösen, so dass das deszendierende Schmerz modulierende System aktiviert wird und es auf diesem Weg zu einer top-down Modulation der Schmerzerfahrung kommt. Gestützt wird diese Annahme durch Befunde von Wager und Kollegen, die zeigen konnten, dass die Aktivität im PFC mit der Aktivität im PAG und mit den subjektiv berichteten Placeboeffekten korrelierte (Wager et al., 2004).

Neben der Aktivierung des endogenen Opioidsystems und der daraus resultierenden Inhibition afferenter Schmerzfasern spielen möglicherweise noch zentral modulierte Aktivitätsänderungen in spezifischen Schmerzregionen eine Rolle bei der Schmerzmodulation (Wager et al., 2004). In der Studie von Wager und Kollegen korrelierte die erhöhte Aktivität im PFC negativ mit der schmerzbezogenen Aktivität in einigen schmerzverarbeitenden Strukturen wie Thalamus, Insula und ACC. Ob diese verringerte Aktivität durch die Aktivierung deszendierender hemmender Bahnen oder direkt durch kortikale Mechanismen verursacht wurde, ist jedoch nicht ersichtlich.

Lorenz und Kollegen berichten Befunde, die auf eine mögliche top-down Inhibition der neuronalen Kopplung zwischen Mittelhirn und medialem Thalamus sowie zwischen Mittelhirn und dem perigenualen ACC durch deszendierende Fasern des PFC hinweisen (Lorenz, Minoshima & Casey, 2003). Neben einem inversen Zusammenhang zwischen der Aktivität im dorsolateralen PFC (DLPFC) und der Stärke des wahrgenommenen Schmerzes konnten die Autoren zeigen, dass die Korrelation der Aktivität zwischen Mittelhirn und medialem Thalamus sowie zwischen Mittelhirn und perigenualen ACC während eines Schmerzreizes bei stärkerer linksseitiger DLPFC-Aktivität niedriger war als bei geringer linker DLPFC-Aktivität. Eine hohe Korrelation wird mit einem verstärkten Austausch neuronaler Information in Verbindung gebracht.

Basalganglien. Nozizeptive Informationen erreichen die Basalganglien z.B. aus dem präfrontalen Kortex, dem zingulären Kortex, dem Thalamus und der Amygdala. Viele der Efferenzen, die die Basalganglien verlassen, projizieren zurück in diese Gebiete.

Daten aus pharmakologischen, Läsions- und elektrischen Stimulationsstudien weisen darauf hin, dass die Basalganglien an der Modulation nozizeptiver neuronaler und verhaltensbezogener Reaktionen beteiligt sind. Eine solche Modulation scheint vor allem auf supraspinaler Ebene stattzufinden. So inhibiert die elektrische Stimulation der Substantia

nigra nozizeptive Reaktionen des medialen Thalamus ohne eine Beteiligung des Rückenmarks (Chudler & Dong, 1995).

Bei der durch die Basalganglien initiierten Modulation nozizeptiver Informationen auf spinaler und supraspinaler Ebene scheinen verschiedene Neurotransmitter beteiligt zu sein. Die Kerne der Basalganglien, vor allem der Nucleus caudatus, das Putamen und der Globus pallidus weisen eine der höchsten Opioidrezeptorkonzentrationen im Zentralnervensystem auf. Die Befunde verschiedener Studien, in denen Opioide in die Basalganglien injiziert wurden, weisen darauf hin, dass eine Opioidaktivität in den Basalganglien mit Schmerzmechanismen assoziiert ist. Für die Opioide wird vor allem eine analgetische Wirkung angenommen, wobei diese Wirkung vermutlich von der Dosis und dem Ort der Injektion abhängig ist. Auch die Neurotransmitter Dopamin und GABA sind vermutlich an Prozessen der Schmerzmodulation beteiligt. Möglicherweise inhibieren Dopamin, GABA und Opioide in den Basalganglien die nozizeptive mediale thalamische Aktivität tonisch (Chudler & Dong, 1995).

Patienten mit degenerativen oder traumatischen Erkrankungen der Basalganglien zeigen häufig Änderungen in der Schmerzwahrnehmung. Auch die Schmerzschwelle und die Schmerztoleranz können nach einer Schädigung verschiedener Kerne der Basalganglien reduziert sein. Einige Autoren haben diese Befunde auf die Ausschaltung der tonischen Inhibition der nozizeptiven Reaktionen medialer thalamischer Neurone durch die Basalganglien zurückgeführt. Eine Schädigung der Basalganglien sollte den inhibitorischen Einfluss auf die thalamische nozizeptive Aktivität aufheben und könnte in einer Disinhibition des aufsteigenden nozizeptiven Inputs und in erhöhtem Schmerz resultieren (Chudler & Dong, 1995).

Thalamus. Über den Thalamus gelangen nozizeptive Informationen aus dem spinothalamischen Trakt in höhere kortikale Regionen. Wenn das endogene descendierende schmerzmodulierende System aktiviert wird und es zu einer Hemmung bzw. Facilitation nozizeptiven Inputs auf spinaler Ebene kommt, sollte sich die Menge nozizeptiven Inputs, die den Thalamus über den spinothalamischen Trakt erreicht, verändern und damit auch die Aktivierung des Thalamus. Dementsprechend fanden einige Modulationsstudien bei dem Vergleich von Schmerz- und Analgesiebedingungen eine verringerte Aktivität des Thalamus in den Analgesiebedingungen (Casey et al., 2000; Hoffman et al., 2004; Koyama et al., 2005; Longe et al., 2001; Price et al., 2007; Valet et al., 2004; Wager et al., 2004).

Insula. Die Insula gehört zu jenen Strukturen, in denen am häufigsten eine Aktivierung während einer Schmerzstimulation auftritt. Sie erhält nozizeptiven Input aus dem Thalamus und weist nozizeptive Verbindungen zum somatosensorischen Kortex und zur Amygdala auf. Die Insula ist vermutlich für die Evaluation des Bedrohungsgehaltes nozizeptiven Inputs zuständig. Viele Modulationsstudien zeigten eine verminderte Aktivität der Insula während der Analgesiebedingungen (Brooks, Nurmikko, Bimson, Singh & Roberts, 2002; Casey et al., 2000; Hoffman et al., 2004; Koyama et al., 2005; Longe et al., 2001; Price et al., 2007; Salomons, Johnstone, Backonja & Davidson, 2004; Seminowicz, Mikulis & Davis, 2004; Valet et al., 2004; Wagner et al., 2004).

Somatosensorischer Kortex. Der somatosensorische Kortex erhält nozizeptive Informationen aus dem Thalamus und der Insula und ist an der sensorisch diskriminativen Komponente des Schmerzerlebens beteiligt. Einige Modulationsstudien zeigen eine verringerte Aktivität im somatosensorischen Kortex in den Analgesiebedingungen im Vergleich zu den Schmerzbedingungen (Casey et al., 2000; Hoffman et al., 2004; Koyama et al., 2005; Price et al., 2007; Salomons et al., 2004; Seminowicz et al., 2004; Valet et al., 2004).

Fazit. Die Befunde der Schmerzmodulationsstudien deuten darauf hin, dass das endogene deszendierende Schmerz modulierende System an der Modulation des Schmerzes durch Faktoren wie beispielsweise Erwartungen, Aufmerksamkeitslenkung, kognitive Aufgaben oder Placebobehandlung beteiligt ist. Das deszendierende System wiederum wird vermutlich durch höhere Strukturen wie z.B. der Amygdala, dem ACC und dem präfrontalen Kortex angestoßen. Die Aktivierung dieses modulierenden Systems resultiert in einem veränderten nozizeptiven Informationsfluss. In Schmerzmodulationsstudien ging ein verringertes subjektives Schmerzempfinden mit einer verringerten neuronalen Aktivität in einigen der schmerzverarbeitenden Strukturen einher.

1.6 Neuronale Korrelate emotionaler Schmerzmodulation

In den oben angeführten Studien, die die neuronalen Korrelate der Modulation von Schmerz untersuchten, wurden verschiedene Schmerz modulierende Faktoren wie z.B. Aufmerksamkeit oder Placebo erforscht. Die neuronalen Korrelate emotionaler Schmerzmodulation wurden nicht direkt untersucht.

In einer Studie von Hoffman und Kollegen (2004) spielen emotionale Faktoren jedoch möglicherweise eine Rolle. Die Autoren untersuchten in einer fMRT-Studie die Modulation

von schmerzbezogener Hirnaktivität durch eine virtuelle Realität, die den Probanden während eines Schmerzreizes über einen Helm dargeboten wurde. Während dieser virtuellen Realität erlebten die Probanden die Illusion, in einer verschneiten Welt zu schweben und Schneebälle auf virtuelle Objekte zu werfen. Die virtuelle Realität reduzierte im Vergleich zu einer Kontrollbedingung sowohl den subjektiven Schmerzaffekt als auch die subjektive Schmerzintensität. In der Kontrollbedingung wurde während der Schmerzstimulation eine Aktivierung im ACC, im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, in der Insula und im Thalamus festgestellt. In der Bedingung der virtuellen Realität zeigten sich in allen diesen Regionen signifikante Reduktionen in der schmerzbezogenen neuronalen Aktivität im Vergleich zu der Kontrollbedingung. Die Effekte virtueller Realitäten auf die Schmerzwahrnehmung und die neuronalen Prozesse können mit einer verringerten Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz erklärt werden, da virtuelle Realitäten die Aufmerksamkeit der Probanden beanspruchen. Eine andere Erklärung wäre die durch die virtuelle Realität ausgelöste emotionale Reaktion. In der Studie von Hoffman und Kollegen gaben die Probanden in der Bedingung der virtuellen Realität höhere Späßeinschätzungen an als in der Kontrollbedingung (Hoffman et al., 2004).

Auch bei den durch Placebo hervorgerufenen analgetischen Effekten (z.B. Price et al., 2007; Wager et al., 2004) spielen Emotionen möglicherweise eine Rolle. So konnten Vase und Kollegen in einer Studie zeigen, dass die Verringerung negativer Emotionen (Angst), die sich im Laufe der Untersuchung vermutlich als Folge der Placebo-Gabe zeigte, mit einer verstärkten analgetischen Placebo-Reaktion einherging (Vase, Robinson, Verne & Price, 2005).

Im Folgenden werden Studien vorgestellt, die die emotionale Modulation der Schmerzwahrnehmung auf spinaler Ebene bzw. auf der Ebene von durch Schmerz ausgelösten Hirnpotentialen untersuchten.

Rhudy und Kollegen untersuchten den Effekt von Emotionen auf den spinal vermittelten nozizeptiven Beugereflex und die supraspinal vermittelten subjektiven Schmerzeinschätzungen (Rhudy, Williams, McCabe, Nguyen & Rambo, 2005). Sie zeigten ihren Probanden Bilder unterschiedlicher emotionaler Valenz und lösten mittels elektrischer Stimulation einen nozizeptiven Beugereflex und subjektiven Schmerz aus. Beim Vergleich unangenehmer und angenehmer Bilder zeigte sich, dass unangenehme Bilder den Beugereflex erleichtern, während angenehme Bilder ihn inhibieren. Zudem waren die unangenehmen Bilder mit höheren Schmerzeinschätzungen assoziiert als die angenehmen Bilder. Die

Vergleiche zwischen den emotionalen Bildern und den neutralen Bildern wurden größtenteils nicht signifikant. Korrelationsanalysen deuten darauf hin, dass es die emotionale Valenz ist, die mit dem Beugereflex und den Schmerzeinschätzungen kovariiert, und nicht die durch die Bilder ausgelöste Erregung. Die Daten stützen nach Ansicht der Autoren die Hypothese, dass Emotionen die spinal vermittelte Nozizeption und die supraspinal vermittelte Schmerzwahrnehmung in paralleler Weise beeinflussen können (Rhudy et al., 2005). In einer weiteren Studie mit ähnlichem Design replizierten Rhudy und Kollegen (2006) diese Ergebnisse bei nichtvorhersagbaren Schmerzreizen. Bei Schmerzreizen, die durch ein Warnsignal angekündigt wurden, kam es zu einer Modulation der Schmerzeinschätzungen, nicht jedoch zu einer Modulation des nozizeptiven Beugereflexes. Möglicherweise werden die spinale Schmerzverarbeitung und der subjektive Schmerz durch unterschiedliche Regulationsmechanismen moduliert (Rhudy, Williams, McCabe, Rambo & Russell, 2006).

Die Effekte von Emotionen auf die durch einen elektrischen Schmerzreiz ausgelösten subjektiven und elektrophysiologischen Reaktionen untersuchten Kenntner-Mabiala und Pauli (2005). Sie applizierten den Probanden Schmerzreize, während diese angenehme, neutrale und unangenehme Bilder des International Affective Picture Systems (IAPS) sahen und erhoben subjektive Schmerzintensitätseinschätzungen und ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs). Die Valenz der Bilder beeinflusste sowohl die Schmerzeinschätzungen als auch die EKPs. Die negativen Bilder gingen mit den höchsten Schmerzeinschätzungen, die positiven Bilder mit den geringsten Schmerzeinschätzungen einher. Die N150, eine typische Komponente von durch Schmerz hervorgerufenen Potentialen, variierte mit der Valenz der Bilder. Die größten Amplituden wurden bei den negativen Bildern und die geringsten Amplituden bei den positiven Bildern gemessen. Auch für die P260 wurde eine Modulation festgestellt. Bei den positiven und negativen Bildern wurden geringere Amplituden beobachtet als bei den neutralen Bildern. Die Autoren führen dies auf den Erregungsgehalt der Bilder zurück, der bei den positiven und negativen Bildern gleich hoch war, während die neutralen Bilder nur einen niedrigen Erregungsgehalt hatten. Möglicherweise spiegelt die Modulation der P260 die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf erregende Stimuli wieder. Für beide Komponenten (N150 und P 260) konnte keine Interaktion zwischen Elektrodenlokalisierung und Bildvalenz festgestellt werden. Damit kann mit den Daten dieser Studie nicht festgestellt werden, welche Hirnregionen an der affektiven Schmerzmodulation beteiligt sind. Die Autoren weisen auf Studien hin, deren Befunde darauf hindeuten, dass schmerzbezogene Potentiale durch den ACC und die supplementäre somatosensorische Region generiert werden (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005).

Weitere Studien, welche die neuronalen Mechanismen der Modulation der Schmerzwahrnehmung durch Emotionen direkt untersucht hätten, sind unserer Arbeitsgruppe gegenwärtig nicht bekannt.

1.7 Hypothesen

Die Frage, welche neuronalen Strukturen an der Modulation von Schmerz durch Emotionen beteiligt sind, wurde in zwei Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Die erste fMRT-Studie verglich die Auswirkungen positiver vs. neutraler Emotionen auf die neuronale Schmerzreaktion. Die zweite fMRT-Studie beschäftigte sich mit dem Vergleich der Auswirkungen negativer und neutraler Emotionen. Zusätzlich wurden bei den Probanden, die an beiden Studien teilnahmen, die Wirkungen positiver und negativer Emotionen direkt miteinander verglichen. Neben der neuronalen Reaktion wurden verschiedene Schmerzmaße (Schmerzschwelle, Schmerztoleranz, subjektive Schmerzintensität und subjektiver Schmerzaffekt) erhoben. Zur Prüfung des Designs der fMRT-Studien wurden zudem zwei Vorstudien außerhalb des Scanners durchgeführt, in denen die gleichen Schmerzmaße wie in den fMRT-Studien erfasst wurden. Aus den bisherigen Forschungsergebnissen leiteten wir folgende Hypothesen ab.

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Aus den Theorien zur Schmerzmodulation lässt sich eine Schmerz hemmende Wirkung positiver Emotionen ableiten. Auch die Befunde bisheriger Modulationsstudien belegen insgesamt betrachtet eine solche Richtung der Beeinflussung. Daher erwarteten wir in unserer Studie, dass positive Emotionen im Vergleich zu neutralen Emotionen mit einer höheren Schmerzschwelle, einer höheren Schmerztoleranz und mit niedrigeren subjektiven Schmerzaffekt- und Schmerzintensitätseinschätzungen einhergehen.

Die Theorien zur Schmerzmodulation postulieren auch für negative Emotionen eine Schmerz modulierende Wirkung, unterscheiden sich jedoch in der Vorhersage der Richtung der Modulation. Auch die Studienbefunde hierzu sind zum Teil widersprüchlich. Wir gehen davon aus, dass Emotionen die Schmerzwahrnehmung nicht nur vermittelt über Aufmerksamkeitseffekte beeinflussen, sondern dass es der affektive Charakter ist, der, möglicherweise über die Beeinflussung motivationaler und kognitiver Faktoren, den Schmerz moduliert. Da wir die Probanden in unserer experimentellen Untersuchung keiner Situation aussetzten, in der ihr Überleben gefährdet war, sollten die Überlegungen von Bolles und Fanselow (1980), bezüglich der Inhibition von Schmerzreaktionen durch Furchtreaktionen bei der Gefährdung des Überlebens eines Organismus, auf unsere Studie nicht zutreffen. Wir

nahmen daher an, dass negative Emotionen den Schmerz erhöhen und erwarteten, dass negative Emotionen im Vergleich zu neutralen Emotionen mit einer niedrigeren Schmerzschwelle, einer niedrigeren Schmerztoleranz und mit höheren subjektiven Schmerzaffekt- und Schmerzintensitätseinschätzungen einhergehen.

Funktionelle MRT-Daten. In Studien mit bildgebenden Verfahren wurde ein Netzwerk von Schmerz verarbeitenden neuronalen Strukturen identifiziert. Zu den Strukturen, die in vielen dieser Studien durch Schmerz aktiviert wurden, zählen der ACC und die Insula. Auch der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, der Thalamus sowie der präfrontale Kortex zeigten in verschiedenen Studien eine erhöhte Aktivität während einer Schmerzstimulation. Auch in unserer Studie erwarteten wir eine Aktivierung dieser Strukturen in der Schmerzbedingung. Erwartet wurde, dass die Aktivierung kontralateral zu der Schmerzstimulation auftritt.

Auch Emotionen werden in einem Netzwerk verschiedener neuronaler Strukturen verarbeitet. Sowohl positive als auch negative Emotionen sollten im Vergleich mit der neutralen Kontrollbedingung mit einer erhöhten neuronalen Aktivität im ACC, im präfrontalen Kortex, in der Insula, in der Amygdala und im visuellen Kortex einhergehen.

Schmerz modulierende Prozesse werden durch subkortikale und kortikale Strukturen initiiert, in denen auch Emotionen verarbeitet werden. Zu den Strukturen, die in bisherigen Modulationsstudien eine erhöhte Aktivität zeigten, gehören der präfrontale Kortex, der rostrale ACC sowie die Amygdala. Auch wir erwarteten eine erhöhte Aktivierung dieser Strukturen während der Modulationsbedingung. Ebenfalls aufgrund der Befunde bisheriger Modulationsstudien erwarteten wir eine Aktivierung des descendierenden schmerzmodulierenden Systems in der Modulationsbedingung und damit eine erhöhte Aktivität speziell im PAG und in der RVM.

Daten aus pharmakologischen, Läsions- und elektrischen Stimulationsstudien weisen darauf hin, dass die Basalganglien an der Modulation nozizeptiver neuronaler und verhaltensbezogener Reaktionen beteiligt sind. Eine Schädigung dieser Strukturen führt z.B. zu verringerter Schmerztoleranz. Eine Annahme ist, dass Neurotransmitter (z.B. Opioide) in den Basalganglien die nozizeptive thalamische Aktivität tonisch inhibieren. Wir erwarteten daher eine erhöhte Aktivität in den Basalganglien während der Modulation durch positive Emotionen und eine erniedrigte Aktivität während der Modulation durch negative Emotionen.

Weiterhin erwarteten wir eine veränderte Aktivierung der Strukturen des Schmerz verarbeitenden Netzwerkes unter der Modulation. Positive Emotionen sollten mit einer

verringerten Aktivität im linken primären und sekundären somatosensorischen Kortex, im kaudalen ACC, im linken Thalamus und in der linken Insula einhergehen während negative Emotionen eine verstärkte Aktivierung dieser Strukturen auslösen sollten. Wir erwarteten diese Veränderungen in der linken Hemisphäre, da die Schmerzreize an der rechten Hand appliziert wurden.

2 Methode

2.1 Überblick

Um zu untersuchen, welche neuronalen Strukturen bei der Schmerzmodulation durch Emotionen aktiviert sind und damit möglicherweise eine aktive Rolle bei der Modulation einnehmen, wurden zwei Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) durchgeführt. Die fMRT stellt eine Möglichkeit dar die funktionelle Aktivierung des Gehirns indirekt zu messen. Die funktionelle Aktivierung des Gehirns führt zu einer regionalen Zunahme der neuronalen Aktivierung, welche wiederum eine Zunahme des Sauerstoffbedarfs zur Folge hat. Dieser Sauerstoffbedarf hat eine Erhöhung der Zufuhr von sauerstoffreichem Blut zur Folge. Die fMRT misst den Sauerstoffgehalt des Blutes (Blood oxygenic level). Das im fMRT gemessene BOLD (blood oxygenic level depend) Signal spiegelt nach Ansicht von Logothetis und Wandell (2004) vor allem lokale Feldpotentiale wider, d.h. das BOLD-Signal ist ein Indikator für die Verarbeitung eines Reizes in einer spezifischen Region. Um die Aktivierung bzw. Aktivierungsänderungen verschiedener Strukturen während der Modulation von Schmerz durch Emotionen untersuchen zu können, wurde den Probanden im Scanner ein Schmerzreiz appliziert. Während der Schmerzstimulation wurden den Probanden positive und negative Emotionen induziert. Der Vergleich mit einer neutralen Kontrollbedingung erlaubte die Identifikation von Aktivierungsänderungen während der emotionalen Bedingungen.

Insgesamt wurden fünf Studien durchgeführt (siehe Abbildung 8). Mit Hilfe einer ersten Vorstudie wurden schmerzassoziierte negativ-valente Bilder ausgewählt, die zur Induktion der negativen Emotionen in den Folgestudien verwendet wurden. In zwei weiteren Vorstudien wurde das für die fMRT-Studien geplante Design getestet. Dabei wurde ein von uns entwickelter modifizierter MRT tauglicher Cold-Pressor Test (CPT) zur Schmerzinduktion eingesetzt. In den fMRT-Studien wurde neben der Schmerzstimulation eine zusätzliche nicht-schmerzhafte Kältestimulation realisiert, um die mit der Stimulation durch den CPT einhergehende Kälteempfindung und die damit verbundene neuronale Reaktion kontrollieren zu können. Die Emotionsinduktion erfolgte mit Hilfe von emotionalen Bildern, die den Probanden während der Schmerzstimulation gezeigt wurden. In der zweiten Vorstudie und der ersten fMRT-Studie wurden den Probanden Bilder mit positiver Valenz präsentiert. In der dritten Vorstudie und der zweiten fMRT-Studie wurden den Probanden Bilder mit negativer Valenz dargeboten. Als Kontrollbedingung wurden den Probanden in allen vier Studien

neutrale Bilder gezeigt. Die Studien wurden von der Ethik-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie begutachtet.

Vorstudie 1 → Auswahl schmerzassoziierter negativer Bilder

Vorstudie 2 → Designtest → **fMRT-Studie 1**: Schmerzmodulation durch positive Emotionen

Vorstudie 2 → Designtest → **fMRT-Studie 2**: Schmerzmodulation durch negative Emotionen

Abbildung 8: Übersicht der verschiedenen Studien.

2.2 Vorstudie 1: Auswahl schmerzassoziierter Bilder

2.2.1 Ziel

In einer ersten Vorstudie wurde das Bildmaterial zur Induktion negativer Emotionen ausgewählt. Bei der Auswahl der negativ-valenten Bilder orientierten wir uns an den Befunden einer Studie von De Wied und Verbaten (2001). Die Autoren stellten in ihrer Studie fest, dass Probanden, denen schmerzassozierte negativ-valente Bilder präsentiert wurden, ihre Hand signifikant weniger lange im Eiswasser ließen als Probanden, denen nicht-schmerzassozierte negativ-valente Bilder gezeigt wurden. Da wir eine deutliche Schmerzmodulation erreichen wollten, wurden in unserer Studie hoch schmerzassozierte negativ-valente Bilder verwendet. Zudem sollten die Bilder ein hohes Erregungspotential aufweisen, da einige Studienbefunde darauf hinweisen, dass ein gewisses Maß an Erregung zur Modulation von Schmerz notwendig ist. Zur Auswahl entsprechender Bilder wurden männliche Probanden gebeten Bilder hinsichtlich ihrer Valenz, Erregung und Schmerzassoziation sowie verschiedener Emotionen einzuschätzen.

2.2.2 Stichprobe

An der Studie nahmen 61 Männer teil, die die gleichen Auswahlkriterien erfüllen sollten, wie die Probanden der fMRT-Studien (siehe Abschnitt 2.3.3), mit Ausnahme der Händigkeit, die für diese Einschätzung keine Rolle spielte. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge in den Gebäuden der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Alle Teilnehmer wurden im Vorfeld über den Ablauf der Untersuchung und die Art der zu beurteilenden Bilder aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis für die Untersuchung in schriftlicher Form ab (siehe Anhang A). Die Versuchsteilnehmer konnten die Studie jederzeit abbrechen, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstanden. Für die Teilnahme an der Vorstudie 1 erhielten die Probanden wahlweise 1,5 Versuchspersonenstunden attestiert oder 10 Euro.

Ein Proband brach die Untersuchung aufgrund von Unwohlsein vorzeitig ab, so dass insgesamt die Einschätzungen von 60 Probanden vorlagen. Das mittlere Alter der Probanden betrug 25,5 Jahre mit einem Range von 20 bis 40 Jahren.

2.2.3 Bildmaterial

Die Bilder wurden aus einer internen Bilderdatenbank des Instituts ausgewählt, die sowohl eigenes Bildmaterial als auch die Bilder des International Affective Picture System (IAPS) umfasst (Lang, Bradley & Cuthbert, 1990). Durch die Versuchsleiter wurde eine Vorauswahl von 60 schmerzassoziierten, hoch erregenden Bildern getroffen, deren Inhalte in etwa den schmerzassoziierten Bildern aus der Studie von De Wied und Verbaten (2001) entsprechen. Dazu wurden eine Auswahl von 226 negativ-valenten Bildern, die bereits in anderen Studien eingesetzt und als negativ eingeschätzt wurden, von den Versuchsleitern hinsichtlich ihrer Schmerzassoziation und ihres Erregungsgehaltes auf einer Skala von null („gar keine Schmerzassoziation“ bzw. „gar keine Erregung“) bis acht („sehr starke Schmerzassoziation“ bzw. „sehr starke Erregung“) eingeschätzt. Von diesen 226 Bildern wurden die 60 Bilder ausgewählt, bei denen die Summe aus den Mittelwerten der Schmerzassoziation und der Erregung am höchsten ist.

Neben den 60 negativ-valenten Bildern wurden den Probanden 30 neutrale Bilder präsentiert, die in den folgenden Studien als Stimulusmaterial für die neutrale Kontrollbedingung verwendet wurden. Diese Bilder dienten zum einen der Kontrolle der Ernsthaftigkeit der Probandeneinschätzungen und zum anderen der Entlastung der Probanden, denen nicht nur unangenehme Bilder präsentiert werden sollten. Zudem wurden auf diese Weise zusätzliche Einschätzungen der Bilder gewonnen.

2.2.4 Ratings

Valenz und Erregung wurden mit Hilfe des Self-Assessment Manikin (SAM) erhoben. Das SAM ist eine Skala, die Valenz und Erregung graphisch als Veränderungen in Cartoon Figuren abbildet (Lang, 1995). Die SAM Valenz Skala zeigt eine Figur mit Gesichtsausdrücken die von „lachen“ und „glücklich“ bis „finster“ und „unglücklich“ reichen. Die SAM Erregungsskala zeigt Figuren mit Ausdrücken von „ruhig“ und „entspannt“ bis „aufgeregt“ und „angespannt“. Die Einschätzungen werden auf einer neunstufigen Skala (0-8) vorgenommen. Niedrige Ziffern indizieren eine niedrige Valenz und eine niedrige Erregung, während hohe Ziffern eine hohe Valenz und eine hohe Erregung anzeigen. Die Probanden

sollten die Figur markieren, welche ihre Befindlichkeit bei dem Betrachten des jeweiligen Bildes am besten wiedergibt (siehe Anhang C).

Die Emotionen sowie die Schmerzassoziation wurden mit Hilfe von neunstufigen Ratingskalen (0-8) mit den Polen „gar nicht“ und „sehr stark“ erhoben. Auch hier indizieren niedrige Zahlen schwache Emotionen bzw. eine schwache Schmerzassoziation, während hohe Zahlen starke Emotionen bzw. eine hohe Schmerzassoziation signalisieren (siehe Anhang C).

2.2.5 Durchführung

Die Erhebung der Bildeinschätzungen fand in 6 Gruppensitzungen statt. Die Gruppengröße schwankte zwischen 6 und 14 Probanden. Die Bilder wurden mittels eines Beamers Marke „Optoma“ auf eine 140*200 cm große Leinwand projiziert. Der Abstand der Probanden zu dieser Leinwand betrug 3 bis 7 Meter. Die Bilder wurden jeweils 6 Sekunden lang dargeboten. Jeweils im Anschluss an die Darbietung eines Bildes sollen die Probanden das Bild bezüglich der Valenz, des Erregungsgehaltes, der Schmerzassoziation und der Emotionen Angst, Ekel und Mitleid einstufen. Für die sechs Einschätzungen hatten die Probanden insgesamt 24 Sekunden Zeit, bevor ein Signalton die Präsentation eines neuen Bildes ankündigte.

2.2.6 Auswertung

Mit Hilfe der Einschätzungen wurden die 30 Bilder ausgewählt, die die gewünschten Kriterien (niedrige Valenz, hoher Erregungsgehalt und hohe Schmerzassoziation) am besten erfüllen. Dazu wurde für jedes Bild die Euklidische Distanz zur Zielposition (Valenz = 0; Erregung = 8; Schmerzassoziation = 8) berechnet:

$$d_i = \sqrt{(0 - V_i)^2 + (8 - E_i)^2 + (8 - S_i)^2};$$

wobei d_i = Euklidische Distanz Bild i ; V_i = mittlere Valenz Bild i ; E_i = mittlere Erregung Bild i ; S_i = mittlerer Schmerz Bild i .

Es wurden die Bilder für die Vorstudie 3 bzw. die fMRT-Studie 2 ausgewählt, die die geringste Euklidische Distanz aufweisen (siehe Tabelle 5).¹

¹ Die Bilder können am Bender Institute of Neuroimaging (BION) eingesehen werden.

Tabelle 5: Kennzahlen der schmerzassoziierten Bilder

Schmerzassoziierte Bilder				
Bild-Nr.*	Schmerzassoziation (Mittelwert)	Valenz (Mittelwert)	Erregung (Mittelwert)	Euklidische Distanz
h_40	4,633	2,333	3,867	5,819
h_36	4,933	2,417	3,683	5,821
h_10	4,667	2,483	3,667	6,005
h_04	4,350	2,250	3,533	6,192
h_07	4,577	2,458	3,322	6,296
h_32	4,550	2,567	3,233	6,420
h_23	3,767	2,467	3,729	6,500
h_01	4,183	2,767	3,407	6,582
h_17	3,767	2,617	3,283	6,857
h_16	3,983	2,650	3,100	6,868
h_24	3,492	2,864	3,492	6,990
h_20	3,217	2,661	3,448	7,119
h_27	3,305	2,762	3,407	7,125
h_29	4,033	3,067	2,900	7,152
h_19	3,350	2,867	3,267	7,228
e_45	3,550	2,850	3,050	7,241
h_22	3,067	3,067	3,267	7,493
h_38	3,533	3,051	2,797	7,506
h_15	2,833	3,067	3,475	7,522
a_26	3,217	3,150	3,100	7,537
h_34	3,067	2,950	3,117	7,542
h_14	3,117	2,917	3,033	7,551
h_05	3,550	3,333	2,883	7,556
h_02	3,367	3,183	2,917	7,579
h_12	3,083	3,067	3,067	7,610
h_39	2,967	3,017	2,950	7,742
h_11	3,000	3,217	2,750	7,932
e_82	3,333	3,317	2,483	7,951
h_21	3,017	3,150	2,617	7,984
e_39	2,450	3,100	3,117	8,016

* h = Horrorbilder, e = Ekelbilder, a = Angstbilder

2.3 Vorstudie 2: Schmerzmodulation durch positive Emotionen

2.3.1 Ziel

Das Ziel der zweiten Vorstudie war die Prüfung des Designs der ersten fMRT-Studie. Gestestet werden sollte vor allem die Schmerzstimulation durch die modifizierte Version des CPT, das Bildmaterial zur Induktion der positiven Emotionen und der Ablauf der Untersuchung.

2.3.2 Design

Die zweite Vorstudie fand außerhalb des Scanners statt. Aufgrund der zu erwartenden großen interindividuellen Differenzen in der Schmerzwahrnehmung und in den verschiedenen Schmerzmaßen wurde ein within-subject Design ausgearbeitet (siehe Tabelle 6). Den Probanden wurde mit dem für die fMRT-Studien konstruierten CPT Gerät ein Kälteschmerzreiz appliziert, während sie gleichzeitig Bilder sahen, die neutrale und positive Emotionen induzieren sollten. Die Induktion positiver Emotionen fand mit Hilfe erotischer Bilder statt. Auf den neutralen Bildern waren Menschen zu sehen, die unterschiedlichen Tätigkeiten nachgehen (siehe Abschnitt 2.3.4).

Tabelle 6: Design Vorstudie 2

	IAPS-Bildkategorie		
	Temperatur	Neutral (n)	Positiv (+)
Kälte & Schmerz (S)	0°C	Sn	S+

Es fand eine Experimentalsitzung statt, in der die Probanden einen Block neutraler und einen Block positiver Bilder sahen. Der Hälfte der Probanden wurde als erstes der Block mit neutralen Bildern vorgelegt und als zweites der Block mit positiven Bildern, der anderen Hälfte der Probanden wurden erst die positiven Bilder und anschließend die neutralen Bilder vorgelegt. Die Abfolge der Blöcke war randomisiert.

2.3.3 Stichprobe

Auswahlkriterien. Die Auswahlkriterien für die Vorstudie orientierten sich an den Kriterien für die fMRT-Studien. In unseren Studien wurden entsprechend der Studie von De Wied und Verbaten (2001) ausschließlich Männer untersucht. Dies erlaubt zum einen eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien. Zum anderen sollte durch die Wahl des

emotionalen Stimulusmaterials und durch die Auswahl männlicher Probanden eine möglichst deutliche Schmerzmodulation erzielt werden. So waren bei Meagher und Kollegen die Effekte der erotischen Bilder nur bei den Männern zu beobachten (Meagher et al., 2001).

Die Stichprobe bestand aus rechtshändigen Männern. Bei Rechtshändern, nicht jedoch bei Linkshändern, ist die somatosensorische Repräsentation der dominanten Hand größer als die der nichtdominanten Hand in der jeweiligen korrespondierenden Hemisphäre (Sörös et al., 1999). Ein Schmerzreiz, der an die linke Hand appliziert wurde, löste in einer Studie von Kurata und Kollegen, die Rechtshänder untersuchten, eine geringere Aktivierung aus als ein an die rechte Hand applizierter Schmerzreiz (Kurata, Thulborn, Gyulai & Firestone, 2002). Da in den geplanten fMRT Studien eine möglichst starke Aktivierung erreicht und zudem mögliche Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Händigkeit der Probanden in den neuronalen Strukturen vermieden werden sollten, wurden ausschließlich Rechtshänder untersucht. Die Rechtshändigkeit wurde mit dem Edinburgh Inventory of Handedness (Oldfield, 1971) bestimmt.

Um eine instruktionskonforme Mitarbeit der Probanden zu erreichen, wurden nur Probanden mit einem ausreichenden Verständnis der deutschen Sprache untersucht.

Personen mit vaskulären und rheumatischen Erkrankungen, chronischen Schmerzen und Analgetikakonsum innerhalb von 24 Stunden vor dem Versuch wurden ebenso ausgeschlossen wie Homosexuelle. Die Homosexualität wurde in nicht-diskriminierender Weise geprüft, indem das Nicht-Zutreffen aller genannten Ausschlusskriterien von den Probanden durch eine einzige Angabe bestätigt wurde (siehe Anhang A).

Stichprobenumfang. In den Studien von De Wied und Verbaten (2001) sowie von Meagher und Kollegen (2001), die eine Schmerzmodulation durch Bilder fanden, wurden Gruppen von 20 bis 30 Probanden untersucht. In den von uns geplanten fMRT-Studien mussten wir mit uns unbekanntem Einfluss durch die ungewohnte Situation im MRT rechnen, die sich störend auf die Schmerzmodulation auswirken könnten. Andererseits konnte in unseren Studien mit einer höheren Power durch den within-subject Vergleich gerechnet werden. Insgesamt wurde daher in beiden fMRT-Studien eine Gruppengröße von ca. 30 Probanden als angemessen angesehen. Da es in den fMRT-Studien acht verschiedene Abfolgen der Experimentalbedingungen gibt, wurde die Stichprobengröße der fMRT-Studien auf ein Vielfaches von acht, nämlich auf 32 festgelegt. In den Vorstudien sollte eine ähnliche Fallzahl erreicht werden.

Rekrutierung. Die Rekrutierung der Probanden fand über Aushänge in Gebäuden der Universität Gießen statt. Bei den Probanden handelte es sich dementsprechend um Studenten der Justus-Liebig Universität in Gießen. Für die Teilnahme an der Vorstudie 2 erhielten die Probanden wahlweise eine Versuchspersonenstunde attestiert oder 10 Euro.

Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis für die Untersuchung in schriftlicher Form ab (siehe Anhang A). Ihnen wurde erklärt, dass die Teilnahme freiwillig ist und sie die Untersuchung jederzeit abbrechen können, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil entsteht.

Einige der Probanden konnten aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Es wurden daher Daten nach erhoben bis die gewünschte Fallzahl in etwa erreicht war.

Insgesamt wurden in der zweiten Vorstudie 41 Probanden untersucht. Die Daten von 13 Probanden wurden nicht in die Auswertung aufgenommen. Probanden, die während der Untersuchung in einem oder beiden der Schmerzinduktionsphasen keine Schmerzschwelle per Knopfdruck signalisierten, wurden nicht in die Auswertung aufgenommen, da angenommen wird, dass sie entweder keinen Schmerz verspürten oder die Instruktionen nicht befolgten. Insgesamt sieben Probanden wurden aus diesem Grund von der Auswertung ausgeschlossen. Auch Probanden, die ein zu geringes Ausmaß an subjektiv erlebten Schmerz in allen vier Erhebungen des subjektiven Schmerzes angaben (Schmerzeinschätzungen < 20), wurden ausgeschlossen. Dies war bei drei Probanden der Fall. Zwei dieser Probanden hatten ebenfalls den Knopf nicht gedrückt. In einer explorativen Analyse der Rohdaten wurden Ausreißer bei den Schmerzmaßen (Schwelle) identifiziert. Diese Probanden hatten den Knopf, der den Beginn des Schmerzes signalisieren sollte, erst sehr spät gedrückt, gleichzeitig jedoch sehr hohe Schmerzeinschätzungen vorgenommen. Auch diese Fälle (insgesamt vier) wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Einer dieser Probanden hatte ebenfalls den Knopfdruck vergessen. Zudem wurden zwei Probanden ausgeschlossen, die bei der Einschätzung der Valenz bei den erotischen Bildern eine niedrige Valenz (einen Wert von 2 auf einer Skala von 0 bis 8) hatten. Insgesamt standen damit in Vorstudie 2 die Daten von 28 Probanden für die Auswertung zur Verfügung. Das mittlere Alter der Probanden betrug 26,2 Jahre mit einem Range von 20 bis 37 Jahren.

2.3.4 Stimuli

Schmerzstimulus. Als Schmerzstimulus wurde ein modifizierter Cold-Pressor Test (CPT) gewählt. Für eine Untersuchung der Schmerzmodulation im MRT ist ein tonischer

Schmerzreiz geeignet, mit dem sowohl die Schmerzschwelle als auch die Schmerztoleranz sowie subjektiver Schmerzaffect und subjektive Schmerzintensität erfasst werden können. Der CPT ist ein in vielen Studien erprobtes Verfahren, das standardisierte Erhebungen dieser Schmerzmaße erlaubt. Mit Kälteschmerz lässt sich die affektive Komponente des Schmerzerlebens gut realisieren, ein Vorteil des CPT gegenüber anderen Schmerzreizen, da es vor allem die affektive Komponente des Schmerzerlebens sein soll, die durch Emotionen moduliert werden kann. Zu den Vorteilen des CPT gehören ebenfalls der hohe Grad an Kontrolle, den die Probanden während der Kälteschmerzstimulation haben, ein hohes Ausmaß an Sicherheit und ein schnelles Nachlassen des Schmerzes nach Beendigung der Stimulation. Zu den Nachteilen zählen die lange Erholungszeit (zehn Minuten), die zwischen zwei Durchgängen des Tests nötig ist, die potentielle Adaption an das durch das kalte Wasser ausgelöste Taubheitsgefühl und die Möglichkeit, dass die Stimulation eher als Unbehagen statt als Schmerz wahrgenommen wird (Edens & Gil, 1995).

Üblicherweise werden die Probanden bei der Prozedur des CPT aufgefordert, ihre Hand in einen Behälter mit Eiswasser zu tauchen. Durch das Eiswasser lassen sich verschiedene Temperaturen realisieren. Mitchell, MacDonald und Brodie (2004) stellten fest, dass es bei einer Temperaturdifferenz von 4°C zu signifikanten Unterschieden in der Schmerztoleranz und bei einer Differenz von nur 2°C zu signifikanten Unterschieden in dem subjektiv erlebten Schmerz kommen kann. Diese Befunde zeigen, wie wichtig es ist, für die Schmerzinduktion innerhalb einer Studie die gleiche Temperatur zu verwenden. In allen unserer Studien wurde ein 0°C kalter Reiz realisiert.

Auch bei einer Konstanthaltung der Wassertemperatur kann es im Laufe einer Messung mit dem CPT zu einer variierenden Schmerzqualität kommen. So hat der Kälteschmerz bei einer niedrigen Temperatur von 0°C zunächst eine klare und starke sensorische Qualität mit einer steigenden Intensität, die ihr Maximum nach zwei bis vier Minuten Exposition erreicht. Anschließend kommt es zu einer Reduktion des Schmerzes bis zu einem pochenden Schmerz mit geringer Intensität, begleitet von einem Taubheitsgefühl und einer verminderten Sinnesempfindung (Eccleston, 1995).

In vielen Studien wird für die Exposition der Hand ins Wasser eine obere Grenze festgelegt. Die Probanden werden, sofern sie ihre Hand nicht schon eher aus dem Wasser nehmen, zu einem bestimmten Zeitpunkt dazu aufgefordert. Dieser Zeitpunkt kann z.B. 240 Sekunden nach Beginn der Exposition sein oder auch nach 300 oder 360 Sekunden. Bei der Festlegung dieser maximalen Expositionszeit sind zum einen mögliche körperliche Schädigungen durch

den Kältereiz zu berücksichtigen, die zu vermeiden sind, zudem soll die Belastung für die Probanden so gering wie möglich sein. Zum anderen sollten die Zeiten so festgelegt werden, dass Deckeneffekte möglichst vermieden werden. In unseren Untersuchungen wurde die maximale Expositionszeit auf 360 Sekunden festgelegt.

Bei der Durchführung eines CPT ist weiterhin zu beachten, dass die Raumtemperatur während der Kältestimulation konstant bleibt. So stellten Strigo, Carli und Buschnell (2000) fest, dass die Intensitätseinschätzungen kalter Stimuli bei einer kühlen Raumtemperatur (15°C) geringer sind als bei warmen (35°C) oder mittleren (25°C) Raumtemperaturen. Die Kältestimuli wurden weder in einer warmen noch in einer kalten Umgebung als schmerzhaft eingestuft, wohl aber in einer Umgebung mit einer mittleren Raumtemperatur von 25°C.

Werden, wie in unseren Vorstudien, mehrere CPTs während einer Sitzung durchgeführt, muss berücksichtigt werden, dass die Durchblutung und Handtemperatur im Anschluss an einen CPT zunächst wieder hergestellt sein muss, bevor ein weiterer Durchgang möglich ist. Dafür ist ein gewisses Zeitintervall notwendig. Einige Autoren gehen von einer Erholungszeit von mindestens 10 Minuten aus (Edens & Gil, 1995). In experimentellen Studien wurden verschiedene Erholungszeiten realisiert. Weaver & Zillmann (1994) realisierten in ihrer Studie eine Pause von zehn Minuten, in der sie den Probanden als Stimmungsinduktion einen Film zeigten. In einer Studie von Weisenberg und Kollegen (1995) hatten die Probanden eine 15-minütige Pause zwischen zwei CPTs. Weisenberg und Mitarbeiter (1998) führten in ihrer Studie drei CPTs mit ihren Probanden durch und realisierten unterschiedlich lange Pausen von 15 bis 45 Minuten. Andere Studien berichten Erholungszeiten von zwei (Weisenberg, Schwarzwald & Tepper, 1995) bis zwanzig (Flor, Breitenstein, Birbaumer & Fürst, 1995) Minuten. Mitchell und Kollegen (2004) stellten in einer Baseline-Messung die Handtemperatur ihrer Probanden vor dem CPT fest und ließen zwischen den darauffolgenden CPTs jeweils eine Pause von fünf Minuten und einer weiteren Minute, in der die Hand der Probanden in ein 32°C warmes Wasserbad eingetaucht wurde. 14 Probanden hatten eine Ausgangshandtemperatur von mindestens 32°C. Nach dem ersten CPT und der darauffolgenden Erholungszeit und der Immersion im Wasserbad wurde bei 13 dieser Probanden wieder eine Handtemperatur von 32°C gemessen. In unseren Vorstudien wurde eine Pause von 10 Minuten zwischen den CPT-Messungen eingehalten.

MRT taugliche Version des CPT. Für unsere Untersuchungen wurde ein MRT taugliches Kälteschmerzgerät von der Werkstatt des Fachbereichs Psychologie und Sportwissenschaft der Universität Gießen angefertigt (siehe Abbildungen 9 und 10).

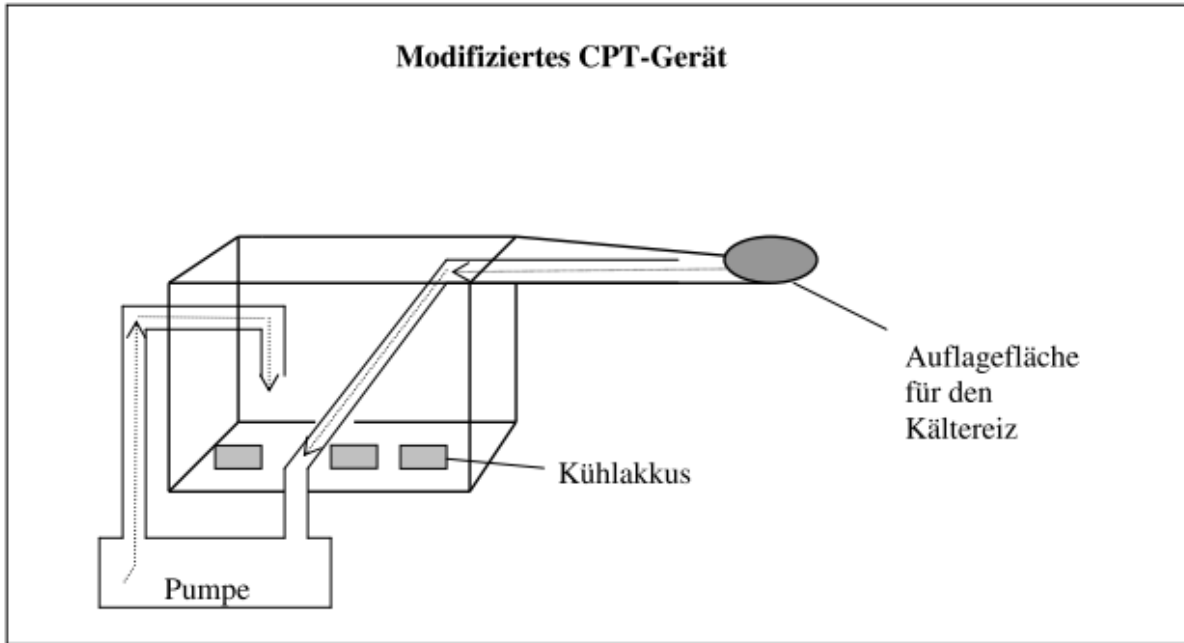


Abbildung 9: Schemazeichnung des modifizierten CPT-Gerätes.

Es besteht aus einem 40 cm langen, 20 cm breiten und 30 cm hohen mit Styropor isoliertem Kunststoffkasten, in dem sich 16 Kühlakkus mit den Maßen 17*7,5*2cm befinden, die gleichmäßig zwischen Stäben gesteckt in dem Kasten verteilt sind und durch einen gitterförmigen, an den Stäben festzuschraubenden Deckel in ihrer Position gehalten werden. Von dem oberen Rand des Kühlkörpers geht ein 45 cm langer und in der Breite dem Kühlkörper entsprechender Arm ab, der zum Ende hin kontinuierlich schmaler wird und in einer Kreisfläche mit einem Durchmesser von 9,5 cm endet.



Abbildung 10: Modifiziertes CPT-Gerät.

Auf diese Kreisfläche wird die Auflagefläche für die Hand der Probanden befestigt (siehe Abbildung 11). Diese ist aus Aluminium und besteht aus einer Halbkugel mit einem Radius von $r = 7,65\text{cm}$ von der rechts 2cm und links 1cm parallel abgeschnitten wurden. Von der unteren Fläche der Halbkugel wurde eine Fläche von 1,5cm Dicke abgeschnitten. An ihren nicht abgeschnittenen Seiten geht die Kugel in 2cm Höhe in waagerechte Flächen von 5 cm Länge über.

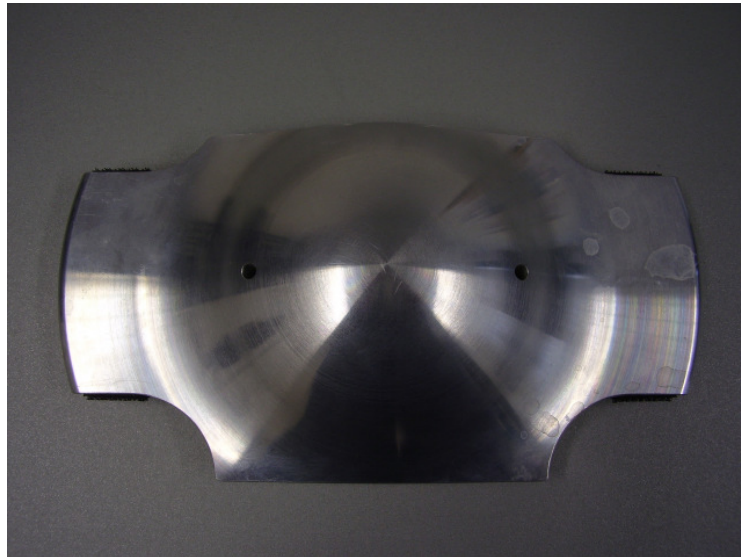


Abbildung 11: Auflagefläche aus Aluminium.

Bei der Konstruktion der Auflagefläche wurden die von Greil (2001) publizierten Perzentilwerte (P) für die Handlänge und die Handbreite junger erwachsener Männer im Alter von 20 bis 24 Jahren berücksichtigt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Perzentilwerte (P) von Handlänge und Handbreite für Männer im Alter von 20 bis 24 Jahren

Handmaße (mm)	P1	P5	P50	P95	P99
Handlänge	172	181	194	210	217
Handbreite mit Daumen	94	98	108	120	126

Die Handlänge wird als die „geradlinige Entfernung vom Mittelpunkt einer Verbindungslinie dorsal (auf dem Handrücken) zwischen den distalen (rumpffernen) Punkten der beiden Handgelenkknöchel (Interstylien) zu dem am weitesten distal (rumpffern) befindlichen Punkt der rechten Mittelfingerspitze (Daktylion III) der gestreckten rechten Hand“ definiert. Die Handbreite mit Daumen wird als die „rechtwinklig zur Handlängsachse gemessene

projektivistische Entfernung zwischen dem am weitesten lateral (seitlich) vorragenden Punkt des Mittelhandknochens I im Bereich des Daumengrundgelenks (Metacarpale pollicis) und dem am weitesten lateral (seitlich) vorragenden Punkt des Mittelhandknochens V im Bereich des Kleinfingergrundgelenks (Metacarpale ulnare) der rechten Hand“ definiert (Greil, S. 31 & 32, 2001).

Die Auflagefläche war so konstruiert, dass auch Männer mit einer Handlänge von 217 mm und einer Handbreite von 120 mm ihre gesamte Handfläche auflegen können. Durch die kugelartige Form und die flachen Fortsätze im Bereich des Handballens und des Handgelenks wird gewährleistet, dass die gesamte Handfläche der Probanden von der Spitze des Mittelfingers bis zu dem Handballen aufliegt.

Die Auflagefläche wird durch eine in dem Kühlkörper befindliche Wasser-Frostschutzmischung gekühlt, die ihrerseits mit Hilfe der Kühlakkus und aus der Wasser-Frostschutzmischung gefrorenem Eis auf eine Temperatur von ca. -3°C gekühlt wird. Mit einer elektrischen Pumpe wird die Flüssigkeit aus dem Arm des Kühlkörpers gepumpt, so dass sie in dem Kühlkörper und dem dazugehörendem Arm zirkuliert und auf diese Weise die Auflagefläche kühlt. Aufgrund der Dicke der Auflagefläche und der Raumtemperatur, die an der Oberfläche der Auflage für einen Abtransport der Kälte sorgt, wird mit einer Flüssigkeitstemperatur von ca. -3°C eine Temperatur von ca. 0°C auf der Oberseite der Auflagefläche erreicht.

Der Versuchsleiter registrierte den Beginn der Schmerzstimulation und den Zeitpunkt an dem der Proband die Stimulation abbrach, durch zwei Tastendrucke am PC, so dass die Zeitpunkte des Auflegens der Hand und des Wegziehens der Hand von der Aluminiumfläche, die Anfang und Ende der Schmerzstimulation markierten, in Logfiles gespeichert wurden. Der Beginn des Schmerzes wurde von den Probanden durch einen Knopf signalisiert, den die Probanden mit ihrer linken Hand drückten. Auch der Zeitpunkt dieses Knopfdruckes wurde in Logfiles registriert.

Emotionsinduktion. Die Emotionsinduktion wurde über die Präsentation von Bildern realisiert. Die Auswahl des Bildmaterials orientierte sich an den Befunden von De Wied und Verbaten (2001) und von Meagher und Kollegen (2001). In diesen Studien zeigte sich, dass Bilder mit erotischem Inhalt bei der Schmerzmodulation durch positive Emotionen den größten Effekt erzielten.

Die Bilder wurden aus einer internen Bilderdatenbank des Instituts ausgewählt, die sowohl eigenes Bildmaterial als auch die Bilder des International Affective Picture System (IAPS) umfasst (Lang, Bradley & Cuthbert, 1990).

Bei der Auswahl der Bilder wurde darauf geachtet, dass Bilder, die Großaufnahmen von Händen zeigen, nicht als Stimulusmaterial verwendet wurden, da sie die Aufmerksamkeit der Probanden auf ihre Hand lenken und damit von den Emotionen ablenken könnten.

Bilder positiver Valenz. Zur Induktion positiver Emotionen wurden 30 Bilder mit erotischem und pornographischem Inhalt präsentiert, die in anderen Studien des Instituts bereits verwendet und bezüglich ihrer Valenz und ihrem Erregungsgehalt auf dem Self-Assessment Manikin (SAM) eingeschätzt wurden. Das Self-Assessment Manikin (SAM) ist eine 9-stufige Skala, die Valenz und Erregung graphisch als Veränderungen in Cartoon Figuren abbildet (Bradley & Lang, 1994; Lang, 1995). Da in unseren Studien Männer untersucht werden sollten, wurden zur Auswahl der Bilder nur die Einschätzungen von Männern berücksichtigt. Um eine Mischung aus erotischem und pornographischem Material zu erreichen, wurden 15 erotische und 15 pornographische Bilder ausgesucht. Als Kriterien für die Differenzierung dieser beiden Bildkategorien wurden die Sichtbarkeit eines erigierten Penis und der Schamlippen herangezogen. Die Bilder, die diese Kriterien enthielten, wurden als pornographisch eingestuft. Aus den bereits vorliegenden Einschätzungen wurden Mittelwerte für die Valenz und Erregung der einzelnen Bilder berechnet. Die Mittelwerte für die Valenz wurden in einen Wertebereich von -4 bis + 4 transformiert, die Mittelwerte der Erregung in einen Bereich von 0 bis +4. Es wurden jeweils die 15 Bilder aus den zwei Kategorien ausgewählt, deren Valenz einen Wert größer Null hatte und deren Summe aus Erregung und Valenz am höchsten war. Die Auswahl berücksichtigte nur Bilder, für die Einschätzungen von mindestens zehn Personen vorlagen (siehe Tabelle 8).²

² Die Bilder können am Bender Institute of Neuroimaging (BION) eingesehen werden.

Tabelle 8: Kennzahlen der erotischen Bilder

Erotische Bilder				
Bild- Nr.*	Fallzahl	Erregung	Valenz	Betrag
0074(s)	87	1,676	3,740	5,416
0078(s)	87	1,557	3,756	5,312
0094(s)	87	1,702	3,532	5,234
0064(s)	87	1,627	3,519	5,147
0067(s)	87	1,644	3,501	5,144
0003(s)	87	1,675	3,391	5,065
0066(s)	87	1,674	3,379	5,053
0099(s)	87	1,698	3,310	5,009
0058(s)	87	1,493	3,463	4,956
0002(s)	87	1,436	3,516	4,952
0092(s)	87	1,732	3,219	4,950
0080(s)	99	1,270	3,664	4,934
0005(s)	87	1,458	3,462	4,921
0017(s)	87	1,508	3,383	4,891
0098(s)	87	1,633	3,239	4,873
0087(p)	87	1,607	3,336	4,944
0046(p)	120	1,670	3,157	4,827
0069(p)	87	1,519	3,302	4,821
0007(p)	99	1,517	3,055	4,571
0170(p)	33	1,774	1,633	3,408
0171(p)	33	1,864	1,515	3,379
0149(p)	33	1,606	1,758	3,364
0144(p)	12	0,750	2,500	3,250
0156(p)	12	0,792	2,333	3,125
0114(p)	12	0,583	2,500	3,083
0148(p)	12	1,042	1,917	2,958
0150(p)	33	1,470	1,424	2,894
0107(p)	33	1,333	1,545	2,879
0155(p)	12	1,208	1,667	2,875
0138(p)	33	1,924	0,939	2,864

* s = Bilder der soften Kategorie, p = Bilder der pornographischen Kategorie

Bilder neutraler Valenz. Die neutrale Kontrollbedingung bestand aus einem Block von 30 Bildern mit neutraler bzw. mittlerer Valenz und niedrigem Erregungsgehalt, die wiederum auf Grundlage der SAM-Mittelwerte männlicher Probanden ausgewählt wurden. Nach der Transformierung der Daten in einen Wertebereich von -4 bis +4 (Valenz) bzw. von 0 bis +4 (Erregung) wurden die Bilder mit einer Valenz größer Null und dem geringsten Betrag aus Valenz und Erregung berücksichtigt. Ausgewählt wurden nur Bilder mit mindestens zehn Beurteilungen (siehe Tabelle 9).

Da auf den erotischen Bildern Menschen zu sehen sind, wurden auch bei den neutralen Bildern nur Bilder mit Menschen für die Präsentation ausgewählt. Dadurch sollte vermieden werden, dass es aufgrund unterschiedlicher Objekte auf den erotischen und den neutralen Bildern zu einer ungleichen neuronalen Aktivierung kommt.³

³ Die Bilder können am Bender Institute of Neuroimaging (BION) eingesehen werden.

Tabelle 9: Kennzahlen der neutralen Bilder

Neutrale Bilder				
Bild-Nr.*	Fallzahl	Erregung	Valenz	Betrag
0013m	21	0,587	0,608	1,196
0004m	21	0,701	0,693	1,394
0002m	21	0,737	0,682	1,419
0042m	21	0,475	1,100	1,575
0035m	21	0,500	1,143	1,643
0006m	21	0,786	0,905	1,690
0050m	21	0,375	1,350	1,725
0044m	21	0,725	1,000	1,725
0055m	21	0,571	1,158	1,729
0008m	21	0,735	1,058	1,794
0023m	21	0,714	1,095	1,810
0009m	21	0,857	0,958	1,815
0033m	21	0,526	1,350	1,876
0017m	21	0,550	1,400	1,950
0052m	21	0,476	1,524	2,000
0007m	21	0,804	1,212	2,016
0049m	21	0,690	1,333	2,024
0026m	21	0,667	1,381	2,048
0043m	21	0,500	1,550	2,050
0048m	21	0,452	1,800	2,252
0011m	21	1,433	0,829	2,262
0036m	21	0,524	1,762	2,286
0053m	21	0,643	1,650	2,293
0030m	21	0,548	1,762	2,310
0010m	21	1,383	0,933	2,317
0047m	21	0,525	1,800	2,325
0014m	21	0,750	1,576	2,326
0046m	21	0,600	1,750	2,350
0039m	21	0,476	1,905	2,381
0005m	21	0,823	1,561	2,384

* m = neutrale Bilder mit Menschen

Darbietung der Bilder. Diese Bilder wurden den Probanden auf einem 17 Zoll Monitor, der auf Augenhöhe in einem Abstand von ca. 1,5 m zum Stuhl des Probanden positioniert war, mit dem Programm Presentation (Version 9.90, Neurobehavioral Systems, Inc., CA) dargeboten. Jede Bildpräsentation bestand aus 30 Bildern einer Kategorie (neutral bzw. positiv). Jedes der Bilder wurde sechs Sekunden lang präsentiert. Die Bilder folgten ohne Pause aufeinander. Alle Bilder einer Bildpräsentation wurden zweimal gezeigt, so dass sich für jeden Block eine Darbietungsdauer von sechs Minuten ergab. In Vorstudie 2 wurden die Bilder innerhalb der Präsentationsblöcke nicht randomisiert.

Die Bildpräsentation dauerte in jedem Fall sechs Minuten, d.h. sie wurde auch nach einem möglichen Abbruch der Schmerzstimulation durch den Probanden weitergeführt. Dies wurde den Probanden vor den Sitzungen mitgeteilt und sollte verhindern, dass die Motivation zum Betrachten der Bilder einen Einfluss auf die Schmerztoleranz im CPT ausübte.

2.3.5 Messungen

Schmerzmaße. Als Schmerzmaß auf Verhaltensebene wurde die Schmerztoleranz erhoben. Diese wurde als die Zeit zwischen dem Beginn und dem Ende der Schmerzstimulation definiert.

Die Schmerzschwelle wurde erhoben, indem die Probanden den Beginn ihres Schmerzes mit Hilfe eines Knopfdruckes signalisierten. Die Schmerzschwelle wurde als die Zeit definiert, die zwischen dem Zeitpunkt des Handauflegens, d.h. dem Beginn der Kältestimulation und dem Beginn des Schmerzes liegt.

Als subjektive Schmerzmaße wurden sowohl die gefühlte Intensität des Schmerzes erhoben als auch der von den Probanden empfundene Schmerzaffekt. Dies geschah mit Hilfe von zwei visuellen Analogskalen mit den verbalen Endpunkten „keine Schmerzempfindung“ bzw. „stärkste vorstellbare Schmerzempfindung“ für die Frage nach der Intensität („Wie stark war Ihre maximale Schmerzintensität?“) und „überhaupt nicht unangenehm“ bzw. „unangenehmster vorstellbarer Schmerz“ für die Frage nach dem Schmerzaffekt („Wie unangenehm war Ihre maximale Schmerzempfindung?“). Die visuelle Analogskala bestand aus einer 10 cm langen Linie, auf der die Probanden einen beliebigen Punkt markierten, um ihre subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität bzw. ihren Schmerzaffekt zu signalisieren (siehe Anhang C). Die Erhebung des subjektiven Schmerzes erfolgte nach der Bildpräsentation und damit nach Beendigung der Schmerzstimulation. Damit sollte vermieden werden, dass die Beurteilung des Schmerzes während des Schmerzreizes die verhaltensbezogenen Reaktionen beeinflusst (Hirsch & Liebert, 1998).

Manipulationscheck. Mit Hilfe des Self Assessment Manikin und weiterer Ratings zu Ärger, Ekel, Angst, sexueller Erregung, Freude, Mitleid und Trauer wurde die emotionale Wirkung der Bilder im Anschluss an die Präsentationen erhoben. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, die Figur auf dem SAM zu markieren, welche die von ihnen erlebte Valenz bzw. Erregung während der entsprechenden Bildpräsentation am besten widerspiegelt. Außerdem sollten sie angeben in welchem Ausmaß sie bei der Bildpräsentation spezifische Emotionen empfunden haben („Wie stark haben Sie das folgende Gefühl erlebt?“). Diese Angaben wurden mit Hilfe 9-stufiger Ratingskalen (0-8) erfasst, deren Endpunkte durch die verbalen Anker „gar nicht“ bzw. „sehr stark“ beschrieben waren.

Elektrodermale Reaktion (EDA). Die EDA wurde thenar und hypothenar an der linken Hand mit 1 cm² Silber/Silberchlorid- Elektroden (Ag/AgCl-Elektroden) unter Verwendung einer Unibase-Elektrodenpaste abgeleitet. Es wurde die Hautleitfähigkeit in mikroSiemens (μ S) gemessen, indem eine konstante Spannung von 0,5 Volt angelegt wurde. Die Abtastrate betrug 20 Hz. Zur Erhebung der EDA wurde in den Vorstudien das Kölner Vitaport System (Becker, Karlsruhe) verwendet, ein portables Gerät zur Erfassung physiologischer Variablen.

In Vorstudie 2 erfolgte eine 3 Minuten dauernde Baseline Messung der EDA. Dabei sollten die Probanden auf einen stetig kleiner werdenden Kreis mit einem Kreuz in der Mitte schauen und sich dabei entspannen. Im Anschluss an diese Messung wurden den Probanden Anweisungen über den Monitor gezeigt, anschließend startete die Bildpräsentation, während derer die EDA ebenfalls aufgezeichnet wurde.

2.3.6 Durchführung

Nach der Begrüßung der Probanden nahmen diese in einem Stuhl Platz, neben dem das CPT-Gerät so positioniert war, dass die Probanden ihre rechte Hand bequem von der Stuhllehne auf die Kältefläche des Gerätes legen konnten. Anschließend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, die Probanden unterschrieben eine Einverständniserklärung und erhielten Instruktionen. In Vorstudie 2 wurden die Probanden durch schriftliche Instruktionen über den Ablauf der Untersuchung informiert (siehe Anhang B). Zusätzlich wurden die Probanden darüber informiert, dass der Versuchsleiter im Nebenraum mit Hilfe einer Kamera kontrollieren würde, ob sie ihre Augen während der Bildpräsentation schließen würden. Dies sollte verhindern, dass die Probanden während des Versuches ihre Augen schlossen. Daraufhin wurden die EDA-Elektroden an der linken Hand des Probanden befestigt und der Proband erhielt Kopfhörer.

Der Versuchsleiter verließ den Untersuchungsraum und startete das Presentation-Programm von einem Nebenraum aus. Über einen Monitor konnte er sowohl die Augen des Probanden als auch die Auflage und Abnahme der Hand des Probanden beobachten. Nach einer Baseline Messung der EDA und Anweisungen über den Monitor startete die erste Bildpräsentation. 18 Sekunden nach Beginn der Bildpräsentation wurde den Probanden mittels eines Signaltons über ihre Kopfhörer signalisiert, dass sie ihre rechte Hand auf die Kältefläche legen sollten. Mit Hilfe einer Tastatur, die sie mit ihrer linken Hand bedienen konnten, signalisierten die Probanden den Beginn des Schmerzes. Die Probanden konnten ihre Hand zu jeder Zeit von der Auflagefläche nehmen. Probanden, die ihre Hand während der gesamten Bildpräsentation auf der Auflagefläche ließen, erhielten nach der Darbietung des letzten Bildes die Aufforderung ihre Hand von der Kältefläche zu nehmen. Die Bildpräsentation dauerte in jedem Fall sechs Minuten.

Nach der ersten Bildpräsentation gab es eine 10-minütige Pause, während derer die Probanden Einschätzungen zu ihrem Schmerzerleben und ihren Emotionen abgaben. Darauf folgte die zweite Bildpräsentation mit identischem Ablauf. Im Anschluss an die zweite Bildpräsentation und den darauffolgenden Schmerz- und Emotionseinschätzungen füllten die Probanden zwei Fragebögen zu Angst und Furcht vor Schmerz aus. Anschließend erhielten die Probanden Geld oder ihnen wurden Versuchspersonenstunden bescheinigt und die Untersuchung war beendet. Tabelle 10 veranschaulicht den Ablauf der Untersuchung.

Tabelle 10: Ablauf der Vorstudie 2

Baseline EDA							
Schmerz- stimulation							
Bild- präsentation		Positiv oder Neutral			Neutral oder Positiv		
Bild- und Schmerzratings							
Pause							
Fragebögen							
Zeit	3min	6min	10min	3min	6min	ca. 10min	

2.3.7 Auswertung

Aufbereitung der Daten. Die Daten wurden mit SPSS 12.0 ausgewertet. Die Übertragung der Daten aus den Fragebögen und den Logfiles des Presentation-Programms nach SPSS wurde von Hand vorgenommen. Um Fehler bei der Übertragung zu minimieren wurde dieser

Vorgang von zwei Personen durchgeführt. Die beiden dabei entstandenen SPSS-Dateien wurden anschließend miteinander verglichen und Abweichungen in den Eintragungen wurden korrigiert. Die EDA-Daten wurden ebenfalls mit SPSS 12.0 ausgewertet.

Aus den Rohdaten wurden zum Teil neue Variablen berechnet. Für jede Bildkategorie (neutral bzw. positiv) wurde eine Schmerzschwelle berechnet. Die Berechnung der Schwelle erfolgte anhand der Zeitangaben des Beginns der Schmerzstimulation und des Knopfdruckes, mit dem die Probanden den Beginn ihrer Schmerzempfindung signalisieren sollten. Berechnet wurde die Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Knopfdruckes und dem Zeitpunkt des Handauflegens. Die Schmerzschwelle wurde für alle Probanden berechnet.

Für die Berechnung der Toleranz in jeder Bildkategorie wurden die Zeitangaben von dem Beginn der Schmerzstimulation und von dem Ende der Schmerzstimulation herangezogen. Die Schmerztoleranz wurde als die Differenz zwischen diesen beiden Zeitangaben berechnet. Die Schmerztoleranz wurde nur für die Probanden berechnet, die ihre Hand vor dem Ende der Bildpräsentation, d.h. vor sechs Minuten, wegzogen. Für die Probanden, die ihre Hand erst nach der Aufforderung am Ende der Bildpräsentation von der Auflagefläche nahmen, wurden keine Toleranzzeiten berechnet, da nicht bekannt war, wie lange sie ihre Hand noch auf der Auflagefläche liegen gelassen hätten und eine eindeutige Bestimmung der Toleranzen für diese Probanden daher nicht möglich war.

Die Markierungen der Probanden auf den VAS-Skalen zur Erfassung des subjektiven Schmerzaffektes und der subjektiven Schmerzintensität wurden per Hand von zwei Personen ausgemessen. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen wichen maximal um einen Millimeter voneinander ab. Bei solchen Abweichungen wurde der Mittelwert der beiden Messungen für die weiteren Auswertungen verwendet.

Als Maße für die Schmerzmodulation wurde die Differenz zwischen den bei den positiv-valenten Bildern erhobenen Schmerzmaßen und den in der neutralen Kontrollbedingung erfassten Schmerzmaßen berechnet (z.B. Schmerzschwelle emotional minus Schmerzschwelle neutral).

Die EDA-Daten wurden mit dem Programm Vitasoft für Windows (Version 3.0, Becker, Karlsruhe) visualisiert und von den Versuchsleitern auf Auffälligkeiten überprüft. Für die EDA Auswertung wurden die Messwerte der folgenden Zeitabschnitte verwendet: a) die letzten 18 Sekunden der Baseline Messung und b) die 18 Sekunden vom Beginn der Bildpräsentation bis zum Handauflegen. Da die EDA nach dem Handauflegen nicht nur durch die Bilder, sondern ebenfalls durch den Schmerzreiz beeinflusst wurde, wurden die EDA-

Werte, die nach dem Beginn der Schmerzstimulation registriert wurden, nicht in der Auswertung berücksichtigt. Die Messwerte der beiden oben genannten Zeitabschnitte wurden gemittelt und es wurden die Differenzen zwischen der Baseline Messung und den Experimentalbedingungen berechnet um Baseline-korrigierte Werte für die verschiedenen Bedingungen zu erhalten.

Auswertung. Bei der Auswertung wurde das Cross-over Design berücksichtigt. Die Probanden können in zwei Sequenzgruppen aufgeteilt werden: a) Probanden, die während des ersten Schmerzreizes neutrale Bilder und während des zweiten Schmerzreizes positiv-valente Bilder sahen und b) Probanden, die beim ersten Schmerzreiz positiv-valente Bilder sahen und beim zweiten Schmerzreiz neutrale Bilder. Da dieses Cross-over Design (AB/BA) zu Messzeitpunkteffekten führen kann, wurde für die Auswertung das Allgemeine Lineare Modell (ALM) mit Messwiederholung (Quadratsumme Typ 3) gewählt, ein Verfahren, durch das solche Effekte adjustiert werden können. Innersubjekt-Faktoren waren die abhängigen Variablen (EDA, Emotionen, Schmerzmaße) mit den Faktorstufen positiv und neutral. Zwischensubjektfaktor war die Sequenzgruppe.

Getestet wurde, ob sich die durch die positiv-valenten Bilder ausgelösten Emotionen von den durch die neutralen Bilder ausgelösten Emotionen unterschieden. Dazu wurden die subjektiven Emotionseinschätzungen sowie die Baseline-korrigierten EDA-Werte in der neutralen Kontrollbedingung mit denen in der emotionalen Bedingung verglichen.

Um zu untersuchen, ob die positiven Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern eine Modulation der Schmerzreaktionen und der Schmerzwahrnehmung auslösten, wurden die bei den neutralen Bildern erhobenen Schmerzmaße mit den bei den positiv-valenten Bildern erhobenen Schmerzmaßen verglichen.

In Abhängigkeit von der Dauer der Handauflage wurde zwischen Respondern (Wegnahme der Hand vom Schmerzreiz vor Ende der Bildpräsentation) und Nonrespondern (keine Wegnahme der Hand vom Schmerzreiz während der gesamten Dauer der Bildpräsentation) unterschieden. In die Berechnung des Effekts der positiv-valenten Bilder auf die Toleranz gingen nur die Werte der Probanden ein, die eine Toleranz von weniger als sechs Minuten erreichten (Responder), da für die Nonresponder keine eindeutigen Toleranzwerte vorlagen. Da sich die Responder in der Dauer und vermutlich auch in der Qualität des erlebten Schmerzes unterscheiden, erschien eine Auswertung der subjektiven Schmerzeinschätzungen für diese Probandengruppe nicht sinnvoll. Der Effekt der Emotionsinduktion auf die subjektiven Schmerzeinschätzungen wurde daher nur für die Gruppe der Nonresponder, die sich durch

eine objektiv vergleichbare Stimulation auszeichnet, berechnet. In die Berechnung des Effekts der Emotionsbedingung auf die Schwelle gingen die Werte aller Probanden ein.

2.4 Vorstudie 3: Schmerzmodulation durch negative Emotionen

2.4.1 Ziel

Das Ziel der Vorstudie 3 war die Prüfung des Designs der zweiten fMRT-Studie. Neben der modifizierten Version des CPT wurden das Bildmaterial zur Induktion der negativen Emotionen und der Ablauf der Untersuchung getestet.

2.4.2 Design

Das Design der Vorstudie 3 entspricht dem der Vorstudie 2 (siehe Tabelle 11). Statt positiver Emotionen sollten in dieser Studie negative Emotionen induziert werden. Dazu wurden Bilder ausgewählt, die verletzte oder verstümmelte Menschen u.ä. zeigen (siehe Vorstudie 1). Es wurden dieselben neutralen Bilder verwendet wie in der Vorstudie 2.

Tabelle 11: Design Vorstudie 3

	IAPS-Bildkategorie		
	Temperatur	Neutral (n)	Negativ (-)
Kälte & Schmerz (S)	0°C	Sn	S-

2.4.3 Stichprobe

Die Probanden erfüllten die gleichen Kriterien, die auch in Vorstudie 2 angewandt wurden (siehe Abschnitt 2.3.3). Auch die Fallzahl sollte in etwa mit der für die fMRT-Studien geplanten Zahl von 32 Probanden übereinstimmen. Die Rekrutierung und Vergütung der Probanden erfolgte analog zur zweiten Vorstudie. Einige der Probanden konnten aus verschiedenen Gründen nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Daher wurden Daten nach erhoben, bis eine Fallzahl von 30 Probanden erreicht war.

Insgesamt wurden 39 Probanden untersucht. Ein Proband brach die Messung wegen zu starker Belastung und Unwohlsein bei den negativen Bildern ab. Die Daten von 8 weiteren Probanden wurden aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht in die Auswertung aufgenommen. Zwei Probanden signalisierten keinen Schmerzbeginn. Zwei weitere Probanden gaben bei den negativen Bildern eine positive Valenz (5 bzw. 6 auf einer Skala von 0-8) an. Zu niedrige Schmerzeinschätzungen hatten zwei Probanden. Ebenfalls zwei

Probanden wurden als Ausreißer identifiziert, da sie einen späten Schmerzbeginn signalisierten, gleichzeitig jedoch hohe Schmerzeinschätzungen abgaben. Somit standen in Vorstudie 3 die Daten von 30 Probanden für die Auswertung zur Verfügung. Das mittlere Alter der Probanden betrug 24,8 Jahre mit einem Range von 21 bis 31 Jahren.

2.4.4 Stimuli

Schmerzstimulus. Die Schmerzstimulation wurde auf die gleiche Art und Weise durchgeführt wie in Vorstudie 2 (siehe Abschnitt 2.3.4).

Emotionsinduktion. Zur Emotionsinduktion wurden die Bilder verwendet, die in Vorstudie 1 ausgewählt wurden (siehe Abschnitt 2.2). Diese Bilder wurden auf die gleiche Art und Weise präsentiert wie in Vorstudie 2. Um etwaige Positionseffekte der Bilder zu vermeiden, wurde die Abfolge sowohl der neutralen als auch der negativen Bilder in Vorstudie 3 randomisiert. Der Aufbau der Bildpräsentation hinsichtlich Anzahl und Darbietungsdauer der Bilder entsprach dem der Vorstudie 2.

2.4.5 Messungen

Schmerzmaße. Es wurden die gleichen Schmerzmaße erfasst wie in Vorstudie 2.

Manipulationscheck. Die Einschätzungen der emotionalen Wirkung der Bilder wurden analog zur Vorstudie 2 erhoben.

Elektrodermale Reaktion (EDA). Analog zur Vorstudie 2 wurde die EDA erhoben. Aufgrund der Erfahrungen aus Vorstudie 2 wurde der Ablauf der Vorstudie 3 leicht verändert. In Vorstudie 3 wurden erst alle Anweisungen präsentiert, anschließend folgte eine 30 Sekunden dauernde Baseline Messung, nach der sofort die Bildpräsentation startete, so dass es keine Konfundierung der durch die Anweisungen ausgelösten EDA und der durch die Bilder hervorgerufenen EDA gab. Während der Baseline-Messung sollten die Probanden auf den Monitor schauen, auf dem ein Kreuz zu sehen war, und sich entspannen.

2.4.6 Durchführung

Der Ablauf der Untersuchung entspricht bis auf wenige Änderungen dem der Vorstudie 2. In Vorstudie 3 wurde eine vereinfachte graphische Darstellung des Ablaufs zur Instruktion der Probanden verwendet (siehe Anhang B). Um eine möglichst einheitliche Handtemperatur bei den Probanden vor den beiden CPT Durchgängen zu erreichen, wurde zudem eine Wärmflasche auf einen Tisch neben dem Schmerzgerät gelegt. Die Probanden sollten ihre rechte Hand nach der entsprechenden Anweisung, die den Probanden jeweils vor Beginn der

Baseline-Messung der EDA über den Monitor gegeben wurde, auf die Wärmflasche legen. Während in Vorstudie 2 eine 3-minütige Baseline-Messung der EDA durchgeführt wurde, nach der Anweisungen für die Probanden über den Bildpräsentationsmonitor folgten, wurde in Vorstudie 3 eine 30 Sekunden lange Baseline-Messung nach den Anweisungen und direkt vor der Bildpräsentation durchgeführt. Der Ablauf der Untersuchung ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Ablauf der Vorstudie 3

Baseline EDA							
Schmerz- stimulation							
Bild- präsentation		Negativ oder Neutral			Neutral oder Negativ		
Bild- und Schmerzratings							
Pause							
Fragebögen							
Zeit	30sek	6min	10min	30sek	6min	ca. 10min	

2.4.7 Auswertung

Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte analog zur Vorstudie 2 (siehe Abschnitt 2.3.7).

2.5 fMRT-Studie 1: Schmerzmodulation durch positive Emotionen

2.5.1 Ziel

Das Ziel der fMRT-Studie 1 war die Identifikation der neuronalen Strukturen, die an der Schmerzmodulation durch positive Emotionen beteiligt sind.

2.5.2 Design

Ebenso wie in den Vorstudien wurde ein within-subject Design verwendet (siehe Tabelle 13). Den Probanden wurde durch die oben beschriebene fMRT taugliche Variante des Cold-Pressor Tests (CPT) ein Schmerzreiz appliziert. Neben der Schmerzstimulation fand ebenfalls eine Kältestimulation statt, um die Kälteempfindungen, die der CPT ebenfalls auslöst, von den Schmerzempfindungen und der damit verbundenen neuronalen Aktivität differenzieren zu können. Gleichzeitig zu der Schmerz- bzw. Kältestimulation wurden den Probanden Bilder präsentiert, um die gewünschten Emotionen bei ihnen auszulösen. Dazu wurden dieselben Bilder präsentiert wie in der Vorstudie 2. Damit wurde in dieser fMRT-Studie ein

zweifaktorielles within-subject Design realisiert, in dem jeder Proband sowohl Schmerz als auch Kälte während der Präsentation von neutralen und positiven Bildern erlebte.

Tabelle 13: Design der fMRT-Studie 1

	IAPS-Bildkategorie		
	Temperatur	Neutral (n)	Positiv (+)
Kälte (K)	19°C	Kn	K+
Kälte & Schmerz (S)	0°C	Sn	S+

Die Reihenfolge der Bedingungen wurde permutiert. Insgesamt ergaben sich acht Permutationen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Permutationen

1. Experimentalsitzung		2. Experimentalsitzung	
1. Block	2. Block	1. Block	2. Block
Kn	S+	K+	Sn
Kn	S+	Sn	K+
K+	Sn	Kn	S+
K+	Sn	S+	Kn
Sn	K+	Kn	S+
Sn	K+	S+	Kn
S+	Kn	K+	Sn
S+	Kn	Sn	K+

2.5.3 Stichprobe

Die Probanden mussten die bereits in den Vorstudien beschriebenen Kriterien erfüllen (siehe Abschnitt 2.3.3). Die Rekrutierung der Probanden fand ebenfalls über Aushänge in Gebäuden der Universität Gießen statt. Bei den Probanden handelte es sich um Studenten der Justus-Liebig Universität in Gießen. Für die Teilnahme an den Studien erhielten die Probanden vier Versuchspersonenstunden attestiert oder 25 Euro.

Aufgrund von durch technische Probleme entstandene Artefakte in den fMRT-Daten (siehe Abschnitt 2.5.4) konnte ein erster vollständiger Datensatz mit 32 Probanden, die an der fMRT-Studie 1 (positiv vs. neutral) teilgenommen hatten, nicht ausgewertet werden. Nachdem die technischen Probleme beseitigt waren, wurde zunächst die fMRT-Studie 2

(negativ vs. neutral) durchgeführt. Anschließend wurde die Datenerhebung für die fMRT-Studie 1 (positiv vs. neutral) wiederholt, für die neue Probanden rekrutiert wurden.

An der fMRT-Studie 1, die die Wirkung positiver Emotionen mit einer neutralen Kontrollbedingung verglich, nahmen insgesamt 35 Probanden teil, von denen zwei Probanden nicht in die Auswertung eingingen, da sie keinen Schmerzbeginn während der Schmerzstimulation signalisierten. Einer der Probanden zog seine Hand von der Kältefläche zurück und wurde deshalb ausgeschlossen.

Das mittlere Alter der übrigen 32 Probanden betrug 24,7 Jahre mit einem Range von 21 bis 32 Jahren.

Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis für die Untersuchung in schriftlicher Form ab (siehe Anhang A). Ihnen wurde erklärt, dass die Teilnahme freiwillig ist und sie die Untersuchung jederzeit abbrechen können, ohne dass ihnen dadurch ein Nachteil entsteht.

2.5.4 Stimuli

Schmerzstimulus. Als Schmerzstimulus wurde der in den Vorstudien getestete modifizierte Cold-Pressor Test (CPT) gewählt. Für die Durchführung des CPT ist es wichtig, dass die Raumtemperatur während der Kältestimulation konstant bleibt. Unsere fMRT-Untersuchungen fanden in einem klimatisierten Raum mit einer konstanten Temperatur von ca. 22 °C statt.

Die Registrierung der Auflage und Abnahme der Hand und des Schmerzbeginns wurde gegenüber den Vorstudien modifiziert. Auf die Kreisfläche des Arms des Kältegerätes, auf den die Auflagefläche aufgesetzt wird, wurden zwei Schalter positioniert. In die Unterseite der Auflagefläche sind zwei Auslassungen für diese Schalter eingearbeitet. Diese Auslassungen verdünnen sich zu schmalen Löchern, die bis zur Oberfläche der Auflagefläche reichen. In diese Löcher wurden Kunststoffstifte gesteckt, die etwas aus der Auslagefläche herausragen. Werden diese Stifte nach unten gedrückt, kommt es zu einer Betätigung der Schalter. Dieses Signal wird über zwei Lichtleiterkabel an einen PC weitergeleitet. Die Schalter sind symmetrisch angeordnet, so dass die Probanden bei dem Auflegen ihrer Hand mit der Handinnenfläche den ersten Schalter betätigen. Dieser Tastendruck wird über das Lichtleiterkabel weitergeleitet und von dem PC als Signal für den Zeitpunkt des Beginns des Handauflegens registriert. Ziehen die Probanden ihre Hand von der Auflagefläche, wird der Schalter wieder gelöst. Auch dieses Signal wird über die Lichtleiter weitergeleitet und von dem PC als Zeitpunkt des Endes des Handauflegens registriert. Der zweite Schalter befindet

sich auf der anderen Seite der Auflagefläche. Der dazugehörige Kunststoffstift ist etwas kürzer als der an der Handinnenfläche und kann mit einem Druck des Mittelfingers betätigt werden. Diesen Schalter sollten die Probanden drücken, wenn sie den ersten Schmerz wahrnahmen.

Während in den Vorversuchen eine elektrische Pumpe verwendet wurde, um die Kühlflüssigkeit zirkulieren zu lassen, kam in den fMRT-Studien eine Membranpumpe zum Einsatz, die mit Druckluft betrieben wurde. Die Membranpumpe wurde eingesetzt, da sich zeigte, dass die Verwendung der elektrischen Pumpe trotz eines faradayschen Käfigs in Form eines dünnen Kupfernetzes zu Störungen im MR-Signal führte, die immer dann auftraten, wenn der Proband seine Hand auf die Auflagefläche legte.

Das CPT-Gerät stand während der Experimentalsitzungen auf einem MRT tauglichen Rollwagen, auf dem es neben die Liege des MR-Scanners geschoben werden konnte. Der Arm des Kühlkörpers mit der darauf befestigten Handauflagefläche wurde so an den Rand der Liege geschoben, dass der im Scanner liegende Proband seine Hand bequem auf die Auflagefläche legen konnte. Das Gerät ist so konzipiert, dass sowohl die rechte als auch die linke Hand stimuliert werden kann. In der vorliegenden Studie wurde jeweils nur die rechte Hand der Probanden stimuliert (siehe Abbildung 12).



Abbildung 12: Auflage der Hand auf dem Schmerzreiz.

Kältestimulus. Für die Kältestimulation wurde ein zweites wie oben beschriebenes CPT-Gerät gebaut, in dem sich jedoch keine Stäbe und Kühlakkus befinden. Um eine Temperatur von ca. 19°C auf der Oberfläche der Auflage zu erreichen wurde das Gehäuse des Kältegeräts mit ca. 18°C kaltem Leitungswasser gefüllt.

Emotionsinduktion. Zur Emotionsinduktion wurden dieselben Bilder verwendet wie in Vorstudie 2. Auch die Präsentation der Bilder erfolgte in dem gleichen Blockdesign wie oben beschrieben. Die Bildpräsentation wurde mit Presentation (Version 9.90, Neurobehavioral Systems, Inc., CA) realisiert. Die Darbietung der emotionalen und neutralen Bilder im Untersuchungsraum erfolgte mit Hilfe eines LCD-Projektors im Nebenraum. Über eine Röhre wurden die Bilder auf eine Leinwand im Untersuchungsraum projiziert. Die Projektionsfläche betrug $460 \times 350 \text{ mm}^2$. Über einen Doppelspiegel mit einem Blickwinkel von 18° , der auf der MRT-Kopfspule befestigt wurde, konnten die Probanden die Bilder auf der Projektionsfläche sehen. Probanden mit einer Sehschwäche erhielten eine MRT-taugliche Brille mit Gläsern in der von ihnen benötigten Stärke.

Zur Kontrolle von Sitzungseffekten wurden zu Beginn der beiden Experimentalsitzungen drei Minuten lang neutrale Bilder gezeigt, ohne dass gleichzeitig eine Thermostimulation stattfand. Auf den neutralen Bildern, die nicht zur Auswahl des eigentlichen Stimulusmaterials gehörten, waren v. a. Haushaltsgegenstände zu sehen.

2.5.5 Messungen

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Es wurden die gleichen Schmerzmaße erhoben wie in den Vorstudien. Die Erfassung des Handauflegens, des Beginns des Schmerzes und der Handabnahme erfolgte über das Drücken der Stifte in der Kälte- bzw. Schmerzauflagefläche (siehe Abschnitt 2.5.4). Das durch das Drücken der Schalter ausgelöste Signal wurde über Lichtleiter an einen PC weitergeleitet und von dem Programm Presentation (Version 9.90, Neurobehavioral Systems, Inc., CA) in einem Logfile aufgezeichnet. Aus den entsprechenden Zeitpunkten ließen sich sowohl die Toleranz als auch die Schwelle bestimmen. Die subjektiven Schmerzmaße wurden mit Hilfe zweier visueller Analogskalen erhoben, die die gleichen verbalen Endpunkte aufwiesen, wie in den Vorstudien und den Probanden im Scanner über einen Monitor präsentiert wurden. Mit Hilfe einer Tastatur konnten die Probanden Abstufungen von 0 (keine Schmerzempfindung bzw. überhaupt nicht unangenehm) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzempfindung bzw. unangenehmster vorstellbarer Schmerz) auf der Skala vornehmen. Auch diese Einschätzungen wurden von dem Programm Presentation (Version 9.90) in einem Logfile aufgezeichnet.

Manipulationscheck. Mit Hilfe einer Computerversion des Self Assessment Manikin (SAM) und weiterer Computer gestützter Ratings zu Ärger, Ekel, Angst, sexueller Erregung, Freude, Mitleid und Trauer wurde die emotionale Wirkung der Bilder im Anschluss an die Bildpräsentationen erhoben. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, die Figur auf dem

SAM zu markieren, die die von ihnen erlebte Valenz bzw. Erregung während der entsprechenden Bildpräsentation am besten widerspiegelt. Außerdem sollten sie angeben, in welchem Ausmaß sie bei der Bildpräsentation spezifische Emotionen empfunden haben („Wie stark haben Sie das folgende Gefühl erlebt?“). Diese Angaben wurden mit Hilfe 9-stufiger Ratingskalen (0-8) erfasst, deren Endpunkte durch die verbalen Anker „gar nicht“ bzw. „sehr stark“ beschrieben wurden. Auch die Ratingskalen wurden in Presentation programmiert und wie die Bilder auf die Leinwand projiziert. Mittels einer Tastatur konnten die Probanden im Scanner ihre Einschätzungen abgeben. Die über die Antworttastatur abgegebenen Schmerz- und Emotionseinschätzungen wurden ebenfalls von Presentation (Version, 9.90) registriert und in Logfiles gespeichert.

Elektrodermale Aktivität. Als physiologisches Maß für die durch die Bilder ausgelöste Erregung wurde die EDA während der Untersuchungen registriert. Neben der Erhebung der EDA während der Bildpräsentation erfolgte eine 30 Sekunden Baseline Messung der EDA vor der jeweiligen experimentellen Bedingung, die als Referenzmessung genutzt wurde. Die EDA wurde thenar und hypothenar an der linken Hand mit 1 cm^2 Silber/Silberchlorid-Elektroden (Ag/AgCl-Elektroden) unter Verwendung einer Unibase-Elektrodenpaste abgeleitet. Es wurde die Hautleitfähigkeit in mikroSiemens (μS) gemessen, indem eine konstante Spannung von 0,5 Volt angelegt wurde. Die Abtastrate betrug 100 Hz. Das Ausgangssignal des EDA-Kopplers wurde über ein Lichtleiterkabel aus dem Scannerraum geführt, dort weiterverarbeitet und von einem Rechner eingelesen.

Funktionelle Daten. Die funktionellen Aufnahmen erfolgten mit einem 1,5 Tesla Ganzkörper Kernspintomographen vom Typ Magnetom Symphonie mit Quantum 3-Gradientensystem (Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer Standard-Kopfspule. Den Probanden wurden Kopfhörer aufgesetzt. Zum einen dienten die Kopfhörer als Schutz vor der Lärmbelastung während der fMRT-Messung. Zum anderen wurden die Probanden über diese Kopfhörer instruiert. Um Bewegungsartefakte zu verringern wurde der Kopf des Probanden in der Spule fixiert.

Zur topographischen Planung der Messung wurde zunächst ein Localizer vorgeschaltet, eine Messung, die jeweils eine hochaufgelöste Schicht in koronarer, sagitaler und axialer Orientierung liefert. Für den Localizer wurden folgende Parameter gewählt: Schichtdicke = 10 mm, Voxelgröße = $2,2 \times 1,1 \times 10,0$ mm, TR = 20 ms, TE = 5 ms, FoV = 280 mm, Matrixgröße = 256×256 Pixel, Flipwinkel = 40° . Die Messung dauerte 9,2 Sekunden. Die

Schichtführung der folgenden Messungen wurde anhand dieser Schichten parallel zur AC-PC Linie gewählt.

Im Anschluss an den Localizer wurde eine Fieldmap-Messung mit einer 2D-Gradientenecho-Sequenz durchgeführt. Diese Sequenz erzeugt Bilder bei zwei verschiedenen Echozeiten. Zum einen wurden zwei Magnitudenbilder gemessen. Zum anderen wurde ein Phasendifferenzbild erzeugt, das als Fieldmap beim Unwarping verwendet werden kann. Folgende Parameter wurden für die Messungen gewählt: Ausrichtung = transversal, Schichtanzahl = 30, Schichtdicke = 4 mm, Gap = 1 mm, Voxelgröße = 3x3x4 mm, TR = 1000 ms, TE[1] = 10 ms, TE[2] = 14,76 ms, FoV = 192 mm, Matrixgröße = 64 x 64 Pixel, Kippwinkel = 90°. Eine Messung dauerte 2:12 Minuten.

Daraufhin folgte die funktionelle Messung. Die Volumen wurden mittels einer T₂*-gewichteten Echo-Planar-Imaging Sequenz (EPI) registriert. Folgende Parameter wurden gewählt: Ausrichtung = transversal, Schichtanzahl = 30, Schichtdicke = 4 mm, Gap = 1 mm, Voxelgröße = 3x3x4 mm, TR = 3000 ms, TE = 59 ms, FoV = 192 mm, Matrixgröße = 64 x 64 Pixel, Flipwinkel 85°. Bei einer Messdauer von 22:06 Minuten wurden während der Experimentalmessungen 440 Volumen absteigend gemessen. Die funktionelle Messung während der Liegeprobe dauerte 9:06 Minuten, in denen 180 Volumen gemessen wurden.

Während der Liegeprobe wurde im Anschluss an die funktionelle Messung eine T₁-gewichtete anatomische Messung durchgeführt, die sechs Minuten dauerte und folgende Parameter aufwies: Ausrichtung = sagittal, Schichtanzahl = 160, Schichtdicke = 1 mm, Gap = 0,5 mm, Voxelgröße = 1,4x1x1mm, TR = 1990 ms, TE = 4,18 ms, Flipwinkel = 15°, FoV = 250 mm, Matrixgröße = 256 x 256 Pixel.

2.5.6 Durchführung

Probesitzung. Um den Probanden die Gelegenheit zu geben sich an das Umfeld und die Position im MRT und an die Prozeduren des CPT und der Schmerz- und Emotionseinschätzungen zu gewöhnen, wurde zunächst mit jedem Probanden eine Probesitzung durchgeführt.

Zu Beginn dieser Probesitzung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Neben den Ausschlusskriterien, die speziell für diese Studie festgelegt wurden und die in nicht-diskriminierender Weise geprüft wurden, indem das Nicht-Zutreffen aller genannten Ausschlusskriterien durch eine einzige Angabe bestätigt wurde, wurden die allgemeinen Ausschlusskriterien, die sich aus den Sicherheitsbestimmungen für Untersuchungen im

Magnetresonanztomographen ergeben, mit einem separaten Fragebogen erhoben (siehe Anhang A). Die Rechtshändigkeit wurde mit Hilfe einer deutschen Version des Edinburgh Inventory of Handedness Fragebogen (Oldfield, 1971) erfasst. Weiterhin wurde den Probanden eine Einverständniserklärung vorgelegt, die sie über den Ablauf der Untersuchung informierte und die sie vor Beginn der eigentlichen Untersuchung unterschreiben mussten (siehe Anhang A). Anschließend erhielten die Probanden die Instruktionen für die Probesitzung. Ihnen wurden die verschiedenen Einschätzungen, die sie während der Messung im Scanner zu ihrem Schmerzerleben, ihrem Befinden und ihren Emotionen abgeben sollten, mit Hilfe standardisierter Vorlagen erläutert (siehe Anhang C). An einem PC außerhalb des Scanners übten sie die Handhabung der Tastatur, mit der sie ihre Einschätzungen im Scanner abgeben sollten. Unterstützt durch eine graphische Darstellung wurde den Probanden schließlich der Ablauf der Probeuntersuchung im Scanner erklärt (siehe Anhang B).

Während der Übungssitzung im Scanner wurden den Probanden neutrale Bilder gezeigt, die nicht zu dem Satz der Experimentalbilder gehören. Gleichzeitig wurde ihnen ein Schmerzreiz appliziert. Anschließend erfolgten die Einschätzungen bezüglich der subjektiven Schmerzmaße und der Emotionen. Der Ablauf der Probesitzung ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Ablauf der Probesitzung im Scanner

Thermo-stimulation		Schmerz							
Bild-präsentation		Neutral							
Ratings									
Minute	01	02	03	04	05	06	07	08	09

Experimentalsitzungen. Nach dieser Probesitzung wurden zwei Experimentalsitzungen im Abstand von ungefähr einer Woche durchgeführt, in denen die Emotionsbedingungen (positiv und neutral) sowie die Schmerz- und Kältestimulation jeweils nur einmal realisiert wurden. Mit den zwei getrennten Sitzungen sollten Habituationseffekte durch die wiederholte Präsentation von Bildern bzw. Schmerzreizen vermieden und die Belastung für die Probanden minimiert werden.

Zu Beginn dieser Experimentalsitzungen füllten die Probanden die Fragebogen zu den Ausschlusskriterien (siehe Anhang A) aus. Ihnen wurden erneut die Einschätzungen, die sie im Scanner abgeben sollten, erläutert. Die Probanden übten zudem nochmals die Handhabung der Tastatur an einem PC außerhalb des Scanners. Zuletzt wurde den Probanden der Ablauf

die Bilder sahen, legten sie ihre Hand auf das Cold-Pressor Gerät, mit dem ihnen ein Kältereiz (19°C) oder ein Schmerzreiz (0°C) appliziert wurde. Das Signal zum Auflegen ihrer Hand erhielten sie durch eine standardisierte Anweisung über ihre Kopfhörer 18 Sekunden nach Beginn der Bildpräsentation. Die Probanden sollten durch einen Knopfdruck den Beginn des Schmerzes signalisieren, durch das Wegziehen ihrer Hand signalisierten sie das Ende ihrer Schmerztoleranz. Spätestens nach sechs Minuten, wenn die Präsentation der Bilder beendet war, wurden alle Probanden dazu aufgefordert, ihre Hand von dem CPT-Gerät zu nehmen. Nach Beendigung der ersten Bildpräsentation erhielten die Probanden die Anweisung verschiedene Einschätzungen zu ihrem subjektiv empfundenen Schmerz und ihrem emotionalen Erleben vorzunehmen. Mit diesen Einschätzungen war der erste Durchgang der jeweiligen Experimentalsitzung beendet. Abbildung 15 zeigt den Ablauf während einer Bildpräsentation.

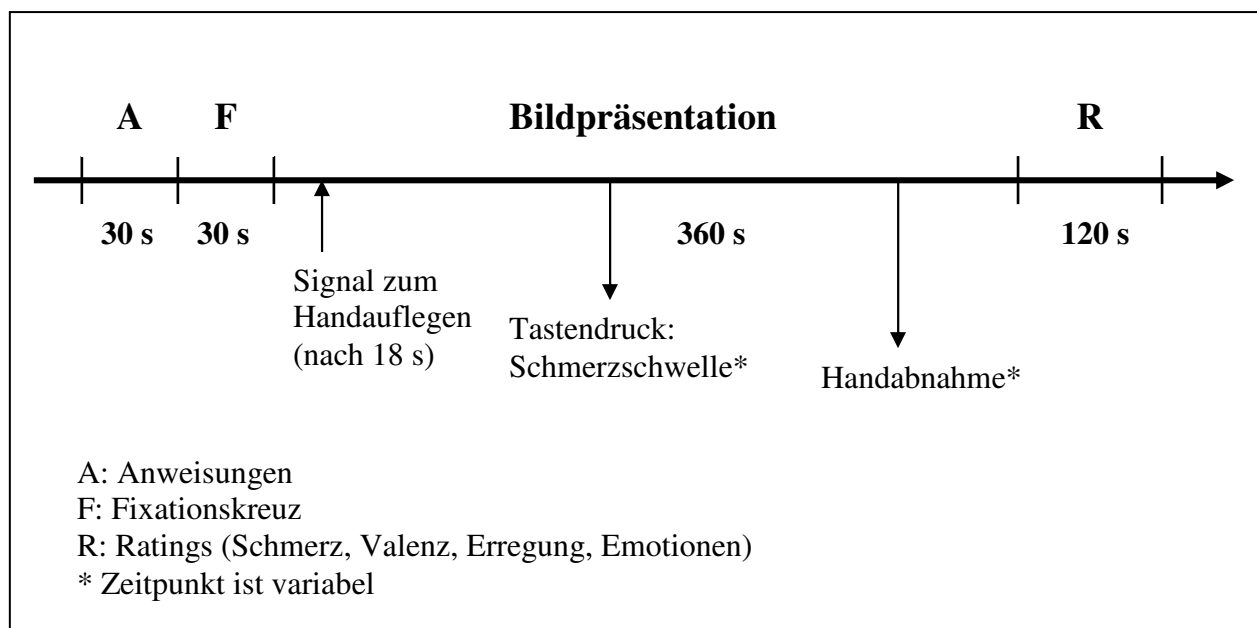


Abbildung 13: Ablauf eines Blockes mit Bildpräsentation und Schmerzstimulation

Bevor der zweite Teil der Untersuchung begann, wurden Kälte- und Schmerzgerät von einem Versuchsleiter, der während der gesamten Messung im Untersuchungsraum saß, ausgetauscht. Im zweiten Teil der Untersuchung wurde den Probanden der zweite Block Bilder präsentiert. Wurde während der ersten Bildpräsentation ein Kältereiz appliziert, gab es während der zweiten Bildpräsentation einen Schmerzreiz. Gab es während der ersten Bildpräsentation einen Schmerzreiz, wurde während der zweiten Bildpräsentation ein Kältereiz appliziert. Ebenso wechselte die Bildkategorie. Sah der Proband im ersten Durchgang einer Experimentalsitzung neutrale Bilder, so sah er im zweiten Durchgang dieser Sitzung positiv-

valente Bilder und umgekehrt. Das weitere Vorgehen war analog zu dem im ersten Teil der Untersuchung.

Im Anschluss an die zweite Experimentalsitzung, wurden den Probanden zwei Fragebögen zu Angst und Furcht vor Schmerzen vorgelegt. Nach dem Ausfüllen dieser Fragebögen, war die Untersuchung beendet.

2.5.7 Auswertung der Schmerzmaße, Emotionseinschätzungen und EDA-Daten

Aufbereitung der Daten. Die Daten zu den Schmerzmaßen und den Emotionseinschätzungen der fMRT-Studie wurden mit Hilfe eines Matlab- (Version 6.5.1, The MathWorks, Massachusetts) Programms aus den Logfiles ausgelesen.

Die Berechnung der Schmerztoleranz und der Schmerzschwelle erfolgte analog zu der Berechnung in den Vorstudien. Die Schmerzratings auf einer Skala von 0 bis 10 wurden in Logfiles gespeichert und mussten somit nur ausgelesen werden.

Als Maße für die Schmerzmodulation wurde wie in den Vorstudien die Differenz zwischen den unter den emotionalen Bedingungen erhobenen Schmerzmaßen und den unter den neutralen Kontrollbedingungen erhobenen Schmerzmaßen berechnet.

Als deskriptive Maße für die Schmerzinduktion wurden die Mittelwerte für die verschiedenen Schmerzmaße berechnet. Dabei wurden sowohl die Werte in den emotionalen Bedingungen als auch die in den neutralen Bedingungen erhobenen Werte berücksichtigt. Während in die Berechnung der mittleren Schmerzschwelle alle Probanden der jeweiligen Studie eingingen, wurden die mittlere Schmerztoleranz nur für die Responder und die mittlere Schmerzintensität und der mittlere Schmerzaffekt nur für die Nonresponder berechnet.

Die EDA Daten lagen in einem Textformat vor. Sie wurden mit dem Programm Matlab 6.5.1 einem automatischen 1-D De-Noising unter Verwendung von Wavelets unterzogen, um das durch die MRT-Messung verursachte Rauschen in den Daten zu entfernen. Zudem wurden Ausreißer in der Datenreihe korrigiert. Ein Wert wurde als Ausreißer klassifiziert, wenn er größer oder kleiner als das Mittel plus drei Standardabweichungen zweier Abschnitte in der Messreihe war. Als Abschnitte wurden jeweils die drei Werte vor dem Messwert und die drei Werte vom elften bis vierzehnten Messwert nach dem zu prüfenden Messwert festgelegt. Ein als Ausreißer identifizierter Wert wurde durch das Mittel der drei vorherigen, schon korrigierten Werte, ersetzt.

Für die EDA Auswertung wurden die Messwerte der folgenden Zeitabschnitte verwendet: a) die letzten 18 Sekunden der Baseline Messung und b) die 18 Sekunden vom Beginn der

Bildpräsentation bis zum Handauflegen. Die Messwerte der einzelnen Zeitabstände wurden gemittelt und es wurden die Differenzen zwischen der Baseline Messung und den Experimentalbedingungen berechnet um Baseline-korrigierte Werte für die verschiedenen Bedingungen zu erhalten.

Auswertung. Die Auswertung der Daten wurde mit SPSS 15.0 realisiert und erfolgte analog zu den Vorstudien (siehe Abschnitt 2.3.7).

2.5.8 Auswertung der fMRT Daten

2.5.8.1 Aufbereitung der Daten

Phasendifferenzbilder (Fieldmaps). Die mit der 2D-Gradientenecho-Sequenz gemessenen Phasendifferenzbilder lagen als Dicom Files vor, die mit dem Programm MRIConvert 2.0 (Lewis Center for Neuroimaging, University of Oregon) für die weitere Auswertung mit FSL (FMRIB Analysis Group, University of Oxford) in ein FSL-NIFTI-Dateiformat konvertiert wurden. Die Bilder, deren Wertebereich von 0 bis 4095 reichte, wurden in einen Wertebereich von $-\pi$ bis $+\pi$ reskaliert. Um Werte in der Maßeinheit Bogenmaß/s zu erhalten wurden die Bilder mit 1000 multipliziert und durch die Echozeitdifferenz (4,76 ms) geteilt. Mit Hilfe des FSL-Programms FUGUE (Version 2.2) wurden die Fieldmaps von ungewollten Spitzen bereinigt, indem ein Medianfilter angewendet und Gaußsches Smoothing (3 mm) durchgeführt wurde.

Magnitudenbilder. Die vorliegenden zwei Magnitudenbilder wurden ebenfalls mit dem Programm MRIConvert 2.0 in das FSL-NIFTI-Dateiformat konvertiert.

Anatomische Bilder. Die anatomischen Bilder lagen ebenfalls im Dicom-Format vor und wurden mit dem Programm MRIConvert 2.0 in ein FSL-NIFTI-Dateiformat konvertiert. Mittels des FSL-Programms „fslswapdim“ wurden die sagittalen Bilder in die transversale Darstellungsart überführt. Mit Hilfe des FSL-Programms „Brain Extraction Tool 2“ (BET2) wurde eine voll automatische Extraktion des Gehirns durchgeführt (Smith, 2002).

Funktionelle Daten. Die als Dicom-Files vorliegenden funktionellen Bilder wurden ebenfalls mit MRIConvert 2.0 ins FSL-NIFTI-Dateiformat konvertiert. Die radiologische Orientierung der Daten wurde für die Auswertung mit FSL beibehalten.

Um durch Bewegungen während der Aufnahme eines Volumens verursachte geometrische Verzerrungen in den funktionellen Daten zu korrigieren, wurden entsprechend verzerrte Volumen durch das jeweils angrenzende Volumen ersetzt. Von den zwei angrenzenden

Volumen wurde das mit der höheren Korrelation mit einem Referenz Volumen verwendet. Zur Identifikation der verzerrten Volumen wurde zunächst dieses Referenzvolumen festgelegt. Hierfür wurde eine Bewegungskorrektur der mittleren 20 Volumen durchgeführt. Die bewegungskorrigierten Volumen wurden mit dem mittleren Volumen der Zeitreihe korreliert. Als Referenzvolumen wurde das unkorrigierte Volumen gewählt, das am höchsten mit dem bewegungskorrigierten Mittelwerts-Volumen korrelierte. Anschließend fand eine Korrelation aller Volumen mit dem Referenzvolumen statt. Die Korrelationsfunktion wurde durch einen Medianfilter geglättet, indem die Zeitreihe in einzelne Fenster mit jeweils neun Volumen unterteilt und für jedes Fenster ein Medianwert gebildet wurde, der die Korrelation ersetzte. Der Median filtert kurzfristige Schwankungen weg, die in der Differenz der Originalkorrelation und der mediangefilterten Korrelation wieder sichtbar werden. Die Schwelle, ab der ein Volumen als verzerrt identifiziert wurde, wurde auf eine Differenz von 0,006 gesetzt.

Die ersten zwei Volumen jeder Messreihe wurden bei der nachfolgenden Auswertung der funktionellen Daten nicht berücksichtigt.

2.5.8.2 Preprocessing

Das Preprocessing erfolgte mit FEAT (FMRT Expert Analysis Tool), Version 5.92, das ein Teil von FSL (FMRIB`s Software Library) ist.

Realignment. Um Effekte von Kopfbewegungen der Probanden im Scanner zu entfernen wurde eine Bewegungskorrektur mit dem FSL Programm MCFLIRT durchgeführt, das eine Starrkörper-Transformation mit Hilfe von sechs Bewegungsparametern durchführt. Die Bewegungsparameter werden dabei in drei Schritten geschätzt und es findet eine trilineare Interpolation statt, wobei das mittlere Volumen als Referenzvolumen verwendet wird (Jenkinson, Bannister, Brady & Smith, 2002).

Unwarping. Mit dem FSL Programm FUGUE wurde ein Fieldmap-basiertes Unwarping der EPI vorgenommen (Jenkinson, 2004). Für das Unwarping wird neben der Fieldmap, die Informationen bezüglich Änderungen in der Phase zwischen zwei Echozeiten beinhaltet, ein Magnitudenbild benötigt, das Informationen über das Signal jedes Voxels liefert. Mit Hilfe dieser Bilder werden die durch die Inhomogenität des Magnetfeldes verursachten geometrischen Verzerrungen und der Signalausfall berechnet, und durch geometrisches Unwarping der EPI-Bilder werden diese Artefakte korrigiert. Die „signal loss threshold“, die bestimmt, wo der Signalverlust in der EPI zu groß ist, um eine gute Übereinstimmung der EPI und anderer Bilder bei der Registrierung zu erhalten, wurde auf 10 % festgelegt. Areale, in

denen der Signalverlust größer als diese Schwelle ist, werden bei dem Registrierungsprozess ausmaskiert. Als Richtung des Unwarpings wurde y - angegeben, dies entspricht der Phasen-Enkodier-Richtung der EPI-Daten. Die „Dwell time“ (oder „Echo spacing“) der EPI betrug 0,64 ms.

Slice-time Korrektur. Weiterhin wurde eine Slice-time Korrektur durchgeführt. Mit Hilfe einer Sinc-Interpolation wurde eine Verschiebung der Werte in der Voxelzeitreihe im Fourier-Raum vorgenommen, so dass die Zeitdifferenz bei der Erfassung jeder Schicht eines Volumens so korrigiert wird, dass jede Schicht eines Volumens denselben Zeitpunkt (Mittel der Akquisitionszeit eines Volumens) repräsentiert.

Smoothing. Zudem fand ein räumliches Smoothing mit einem Gaußschen Kernel von 5 mm FWHM für jedes einzelne Volumen der Daten statt, um das Rauschen in den Daten zu reduzieren.

Extraktion des Gehirns. Mit dem FSL Programm Brain Extraction Tool (BET) fand eine Extraktion des Gehirns aus dem Bild des gesamten Kopfes mit Hilfe einer auf den Intensitätswerten des Bildes beruhenden und zwischen Hirn und nicht Hirn differenzierenden Schwelle statt (Smith, 2002).

Registrierung. Mit Hilfe des Programms FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) fand eine Registrierung statt (Jenkinson, Bannister, Brady & Smith, 2002; Jenkinson & Smith, 2001). Bei der Registrierung wird eines der EPI Bilder auf das T1 gewichtete strukturelle Bild, bei dem nicht zum Gehirn gehörende Strukturen bereits entfernt wurden (s.o.), registriert. Die Transformation wird in einem FEAT Verzeichnis gespeichert. Anschließend wird das strukturelle Bild an ein Standardhirn angepasst. Auch diese Transformation wird gespeichert. Die beiden Transformationen werden kombiniert und später auf die statistischen Bilder der individuellen First Level Analyse angewendet, so dass diese direkt in den Standardraum übertragen werden. Als Standardhirn wurde das MNI-Hirn des ICBM (International Consortium for Human Brain Mapping) verwendet (MNI avg152, T1, 2x2x2mm), ein Mittel aus 152 Scans des Montreal Neurological Institute. Die Registrierung des EPI-Bildes auf das strukturelle Bild wurde mittels einer Starrkörpertransformation mit sieben Parametern durchgeführt. Bei der Registrierung des strukturellen Bildes auf das Standardbild wurde eine affine Transformation mit 12 Parametern realisiert.

Zeitlicher Filter. Um langsame Scannerdrifts aus den Daten herauszurechnen wurde ein Highpassfilter von 500 Sekunden verwendet.

2.5.8.3 Auswertung auf Personenebene (First Level)

Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm FEAT (Version 5.92) von FSL. Die statistischen Analysen beruhen auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) und wurden mit FILM (FMRIB`s Improved Linear Model) durchgeführt. Die Autokorrelationen in den Voxelzeitreihen wurden eliminiert (pre-whitening).

Die Auswertung erfolgte im Blockdesign, d.h. die verschiedenen Versuchsbedingungen wurden als zeitlich ausgedehnte Phasen moduliert. Es wurde ein Modell mit 14 Regressoren spezifiziert. Zusätzlich wurden die Bewegungsparameter in das Modell aufgenommen. Als Regressoren wurden folgende Zeitabschnitte definiert:

- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Neutrale Bilder ohne Menschen und ohne Thermostimulation [N0], - Bilder vor Thermostimulation, - Schmerzstimulation: Bilder vor Schmerzbeginn, - Schmerzstimulation: Bilder nach Schmerzbeginn bis Abnahme [ES], - Schmerzstimulation: Bilder nach Abnahme, - Kältestimulation: Auflage [EK], | } | bei
emotionalen
Bildern
(E =
emotional) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Bilder vor Thermostimulation, - Schmerzstimulation: Bilder vor Schmerzbeginn, - Schmerzstimulation: Bilder nach Schmerzbeginn bis Abnahme [NS], - Schmerzstimulation: Bilder nach Abnahme, - Kältestimulation: Auflage [NK], - Schmerzstimulation: Auflage nach Bildern, - Kältestimulation: Auflage nach Bildern, - Schmerz- und Emotionseinschätzungen. | } | bei
neutralen
Bildern
(N =
neutral) |

Beginn und Dauer der Zeitabschnitte der verschiedenen Stimulationen waren zum Teil für jeden Probanden variabel und wurden mittels Matlab (Version 6.5.1) aus den Logfiles ausgelesen. Nicht besetzte Regressoren (jeder Proband erlebte in einer Session jeweils nur einmal Kälte bzw. Schmerz und erotische bzw. neutrale Bilder) wurden auf Null gesetzt. Die Daten wurden mit einer kanonischen hämodynamischen Response-Funktion (HRF, Double-Gamma) gefaltet. Es wurden folgende Kontraste gebildet:

1. $ES = ES - N0$,
2. $EK = EK - N0$,

$$3. \text{ NS} = \text{NS} - \text{N0},$$

$$4. \text{ NK} = \text{NK} - \text{N0}.$$

Die Kontraste spiegeln die neuronale Aktivierung während der uns interessierenden Zeitabschnitte (ES, EK, NS, NK) unter Kontrolle von möglichen Sitzungseffekten und der neuronalen Aktivierung unter Bildbetrachtung (N0) wieder. Diese vier Kontraste gingen in die Gruppenanalyse (Second Level) ein.

Um den Zusammenhang zwischen den subjektiven bzw. verhaltensbezogenen Schmerzmodulationsmaßen mit der neuronalen Aktivierung während der Modulation untersuchen zu können, wurde aus den genannten vier Kontrasten in einer weiteren Analyse für jeden Probanden der Interaktionskontrast $(\text{ES} - \text{EK}) - (\text{NS} - \text{NK})$ gebildet. Um Unterschiede in der neuronalen Aktivierung zwischen Respondern und Nonrespondern prüfen zu können, wurden zudem der umgekehrte Interaktionskontrast sowie der Kontrast Schmerz > Kälte $((\text{ES} + \text{NS}) - (\text{EK} + \text{NK}))$ gebildet. Diese Analysen wurden mit FEAT (Version 5.92) und einem Fixed Effects Modell durchgeführt.

2.5.8.4 Gruppenanalyse (Second Level)

Die Analysen auf dem Second Level wurden mit FLAME (FMRIB`s Local Analysis of Mixed Effects) durchgeführt. FLAME berücksichtigt sowohl die Varianz innerhalb einer Session als auch die Varianz zwischen verschiedenen Sessions. Für die Schätzung dieser sogenannten „mixed-effects“ Varianz werden die auf dem First Level geschätzten Varianzen herangezogen. Dies hat den Vorteil, dass die Design Matrizen der First Level Auswertung nicht identisch sein müssen und dass die Experimentalgruppen nicht die selbe Anzahl an Versuchspersonen aufweisen müssen.

Haupteffekte und Interaktionen. Die Daten der beiden fMRT-Studien wurden zunächst getrennt voneinander jeweils mit einem 1*4 Messwiederholungsdesign ausgewertet. Aus den auf dem First Level berechneten vier Kontrasten wurden auf dem Second Level drei Gruppenvariablen gebildet. Dazu wurde ES als individuelle Referenzbedingung definiert. Für jeden Probanden wurde der Wert auf der Gruppenvariable als Differenzwert der Bedingungen EK, NS, NK und der Referenzbedingung berechnet:

$$1. \text{ NK} - \text{ES},$$

$$2. \text{ NS} - \text{ES},$$

$$3. \text{ EK} - \text{ES}.$$

Für jede Gruppenvariable wurde der Mittelwert über alle Probanden gebildet. Mit Hilfe dieser Variablen wurden folgende interessierende Kontraste gebildet:

$$1. \text{ Haupteffekt Bilder: Emotional} > \text{ Neutral: } (\text{EK} + \text{ES}) - (\text{NK} + \text{NS})$$

2. Haupteffekt Thermostimulation: Schmerz > Kälte: $(NS + ES) - (NK + EK)$
3. Interaktion: Effekt bei Neutral > Effekt bei Emotional: $(NS - NK) - (ES - EK)$
4. Interaktion: Effekt bei Emotional > Effekt bei Neutral: $(ES - EK) - (NS - NK)$.

Die Analysen wurden mit FLAME 1 durchgeführt. Zur Signifikanzprüfung wurden Cluster-Level-Tests durchgeführt, wobei die Zugehörigkeit eines Voxels zum Cluster durch $Z > 2,3$ und die für multiples Testen korrigierte Signifikanz der Clustergröße durch die Schwelle $\alpha = 0,05$ determiniert wurde. Für die Kontraste Emotional > Neutral und Schmerz > Kälte wurden ROI-Analysen, für die Interaktionskontraste wurden sowohl hypothesengeleitete ROI-Analysen als auch explorative Ganzkopfanalysen durchgeführt.

Korrelationen. In einer weiteren Analyse wurde der auf dem First Level für jeden Probanden gebildete Interaktionskontrast $(ES - EK) - (NS - NK)$ mit den Schmerzmodulationsmaßen für Schwelle, Toleranz, Affekt und Intensität der Probanden korreliert. Diese Analysen wurden mit FLAME 1+2 durchgeführt, da sich die Stichprobengröße aufgrund der differenzierten Auswertung für Responder und Nonresponder für die Modulationsmaße der Toleranz, der Intensität und des Affekts reduziert. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden auch die Analysen zur Schmerzschwelle mit FLAME 1+2 durchgeführt. Zur Signifikanzprüfung wurden wiederum Cluster-Level-Tests durchgeführt, wobei die Zugehörigkeit eines Voxels zum Cluster durch $Z > 2,3$ und die korrigierte Signifikanz des Clusters durch die Schwelle $\alpha = 0,05$ bestimmt wurde. Es wurden ROI-Analysen durchgeführt.

Responder vs. Nonresponder. Um Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern auf die Cold-Pressor-Stimulation in der neuronalen Aktivierung in den Interaktionskontrasten und in dem Kontrast Schmerz > Kälte zu testen wurden T-Tests für ungepaarte Stichproben über die entsprechenden Kontraste, die auf dem First Level für jeden Probanden gebildet wurden, gerechnet. Dabei wurden nur die Probanden berücksichtigt, die eindeutig als Responder bzw. Nonresponder identifiziert werden konnten, d.h. die sowohl in der emotionalen als auch in der neutralen Bedingung das gleiche Verhalten zeigten. Die Analysen wurden mit FLAME 1 realisiert. Zur Signifikanzprüfung wurden Cluster-Level-Tests durchgeführt, wobei die Zugehörigkeit eines Voxels zum Cluster durch $Z > 2,3$ und die korrigierte Signifikanz des Clusters durch die Schwelle $\alpha = 0,05$ bestimmt wurde. Es wurden sowohl ROI-Analysen als auch Ganzkopfanalysen durchgeführt. Da sich in einer der beiden Studien signifikante Unterschiede in der Aktivierung zeigten, wurden die oben beschriebenen Analysen auf Gruppenebene zudem getrennt für beide Probandengruppen durchgeführt.

Masken für die ROI-Analysen. Um die Aktivierung spezifischer Strukturen hypothesengeleitet zu testen wurden für die verschiedenen Fragestellungen ROI-Analysen durchgeführt. Als interessierende Regionen wurden folgende Strukturen definiert:

- Emotionsverarbeitende Regionen: ACC, Insula, Amygdala, präfrontaler Kortex, visueller Kortex
- Schmerzverarbeitende Regionen: ACC, linke Insula, linker Thalamus, linker primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, präfrontaler Kortex
- Schmerzmodulierende Regionen: ACC, Amygdala, präfrontaler Kortex, Basalganglien, periaquäduktales Grau (PAG), Medulla.

Mit Ausnahme der Masken für das PAG und die Medulla wurden alle Masken für die interessierenden Strukturen mit dem FSL Programm FSL-View erstellt. Dazu wurde in FSL-View das Standardhirn „avg 152T1_brain1“ geladen, über den „Atlas Inspector“ wurde die entsprechende anatomische Struktur aus einem der Atlanten ausgewählt und deren Probability Map wurde als Maske gespeichert. Für einige der ROI-Analysen wurden mehrere Strukturen zu einer einzigen Maske zusammengefasst. Dies geschah mit dem Programm fslmaths.

Die Masken beruhen hauptsächlich auf zwei probabilistischen Atlanten, dem „Jülich Histological Atlas“ (JHA) (Eickhoff et al., 2005; Toga, Thompson, Mori, Amunts & Zilles, 2006) vom „Research Center Jülich“ und dem „Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas“ (HOC) des „Harvard Center for Morphometric Analysis“. Ersterer beruht auf der Cyto- und Myelo-architektonischen Segmentierung von zehn post-mortem Gehirnen, während letzterer auf den individuell segmentierten T1-gewichteten Bildern von 37 gesunden Männern und Frauen basiert. Da die mikroskopische histologische Segmentierung zuverlässiger erscheint als die auf anatomischen Bildern beruhende Segmentierung wurden (soweit vorhanden) die im „Jülich Histological Atlas“ klassifizierten Strukturen zur Maskenerstellung herangezogen. Da der Jülich Atlas jedoch noch nicht alle Strukturen umfasst, basieren die restlichen Masken auf dem Harvard-Oxford Atlas.

Als Maske für den zingulären Kortex wurde die Probability-Map des anterioren zingulären Gyrus des HOC gewählt, die nach der Einteilung des zingulären Kortex durch Vogt (2005) sowohl den MCC als auch den ACC umfasst.

Für die Maske des visuellen Kortex wurden die im JHA klassifizierten visuellen Areale und, da der JHA noch nicht alle visuellen Areale umfasst, die Probability-Map des occipitalen fusiformen Gyrus aus dem HOC zusammengefasst. Der fusiforme Gyrus wird zu den sekundären visuellen Arealen gezählt (Afifi & Bergman, 1998). Viele Studien konnten eine

Aktivierung des fusiformen Gyrus in den Emotionsbedingungen zeigen (z.B. Schienle et al., 2005; Stark et al., 2003 & 2004; Wager et al., 2003).

Da weder der Jülich Atlas noch der Harvard-Oxford Atlas die verschiedenen Strukturen des Hirnstamms genauer klassifizieren, wurden die Masken für das periaquäduktale Grau (PAG) und die Medulla mit dem WFU-Pickatlas, Version 2.3, (Maldjian, Laurienti, Burdette & Kraft, 2003; Maldjian, Laurienti & Burdette, 2004) hergestellt. Als Maske für das PAG wurde das Mittelhirn gewählt, welches das PAG umfasst. Beide Masken basieren auf dem Talairach Atlas (Lancaster, Summerlin, Rainey, Freitas & Fow, 1997; Lancaster et al., 2000), der auf der visuellen Inspektion eines post-mortem Gehirns einer Frau beruht. Die WFU-Masken, die zunächst im Analyze-Format vorlagen, wurden mit dem FSL-Programm `fslchfiletype` ins NIFTI-GZ Format konvertiert. Zusätzlich wurde die ursprünglich neurologische Orientierung mit `fslorient` und `fslswapdim` in die für FSL benötigte radiologische Orientierung umgewandelt. Einen Überblick über die Masken, die von ihnen umfassten Strukturen und die zugrunde liegenden Atlanten gibt Tabelle 17.

Tabelle 17: Übersicht der Masken und der ihnen zugrundeliegenden Strukturen und Atlanten

Maske	Struktur	Atlas*
ACC	Cingulate Gyrus, anterior	HOC
Amygdala links	Amygdala: centromedial, laterobasal & superficial group, left	JHA
Amygdala rechts	Amygdala: centromedial, laterobasal & superficial group, right	JHA
Basalganglien links	Caudate, Pallidum, Putamen, left	HOS
Basalganglien rechts	Caudate, Pallidum, Putamen, right	HOS
Insula links	Insular Cortex, left	HOC
Insula rechts	Insular Cortex, right	HOC
Medulla	Medulla	WFU
PAG	Midbrain	WFU
PFC	Frontal Pole, Superior Frontal Gyrus, Middle Frontal Gyrus, Inferior Frontal Gyrus pars opercularis & pars triangularis, Frontal Medial Cortex, Frontal Orbital Cortex	HOC
S1 links	Primary Somatosensory Cortex: BA 1, BA 2, BA 3a, BA 3b, left	JHA
S2 links	Secondary Somatosensory Cortex / Parietal Operculum: OP 1, OP 2, OP 3, OP 4, left	JHA
Thalamus rechts	Thalamus, left	HOS
Thalamus links	Thalamus, right	HOS
Visueller Kortex	Visual Cortex: V1 (BA 17), V2 (BA 18), V5 left, V5 right, Occipital Fusiform Gyrus	JHA HOC

* HOC = Harvard-Oxford cortical structural Atlas, HOS = Harvard-Oxford subcortical structural Atlas, JHA = Jülich histological Atlas, WFU = WFU-Pickatlas

2.6 fMRT-Studie 2: Schmerzmodulation durch negative Emotionen

2.6.1 Ziel

Das Ziel der fMRT-Studie 2 war die Identifikation der Strukturen, die an der Schmerzmodulation durch negative Emotionen beteiligt sind.

2.6.2 Design

Das Design entspricht dem der ersten fMRT-Studie (siehe Tabelle 18). Der einzige Unterschied zur ersten Studie ist die Präsentation negativ-valenter statt positiv-valenter Bilder.

Tabelle 18: Design der fMRT Studie 2

	Temperatur	IAPS-Bildkategorie	
		Neutral (n)	Negativ (-)
Kälte (K)	19°C	Kn	K-
Kälte & Schmerz (S)	0°C	Sn	S-

2.6.3 Stichprobe

Da eine gemeinsame Auswertung der beiden fMRT-Studien geplant war, wurden die Probanden, die an der fMRT-Studie 1 teilgenommen hatten, gefragt, ob sie auch an der fMRT-Studie 2 teilnehmen würden. Von den 32 Probanden der fMRT-Studie 1, die in die Auswertung eingingen, nahmen 26 auch an der fMRT-Studie 2 teil. Die übrigen Probanden wurden wie bei den vorherigen Studien über Aushänge an der Universität Gießen rekrutiert. Alle Probanden erfüllten die Kriterien für eine Studienteilnahme, die den Kriterien der vorherigen Studien entsprachen (siehe Anhang A). Die Vergütung der Probanden erfolgte analog zur fMRT-Studie 1 (siehe Abschnitt 2.5.3). Neun Probanden konnten aus verschiedenen Gründen (s.u.) nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Daher wurden Daten nach erhoben, bis die gewünschte Fallzahl erreicht war.

An der fMRT-Studie 2 nahmen 41 Probanden teil. Von diesen 41 Probanden gingen 32 Probanden in die Auswertung ein. Bei den übrigen neun Probanden wurden die Untersuchungen aus unterschiedlichen Gründen vorzeitig abgebrochen. Zwei der Probanden signalisierten keinen Schmerzbeginn während der Applikation des Schmerzreizes. Drei Probanden zogen ihre Hand von dem Kältereiz (19°C) zurück. Bei zwei Probanden gingen aufgrund technischer Probleme Daten verloren. Ein Proband gab an, bei den negativen Bildern keine negativen Emotionen erlebt zu haben und ein Proband bewegte sich zu stark während der Messung im Scanner. Das mittlere Alter der 32 verbleibenden Probanden betrug 25,2 Jahre mit einem Range von 21 bis 40 Jahren.

2.6.4 Stimuli

Schmerz- und Kältestimulus. Es wurden die gleichen modifizierten CPT-Geräte zur Schmerz- und Kälteinduktion verwendet wie in fMRT-Studie 1.

Emotionsinduktion. Zur Emotionsinduktion wurden die in Vorstudie 1 ausgewählten und in Vorstudie 2 bereits verwendeten negativ-valenten sowie die in allen Studien verwendeten neutralen Bilder verwendet. Die Darbietung der Bilder erfolgte analog zur fMRT-Studie 1.

Zur Kontrolle von Sitzungseffekten wurden wie in fMRT-Studie 1 neutrale Bilder gezeigt, auf denen v. a. Haushaltsgegenstände zu sehen waren und die nicht zur Auswahl des eigentlichen Stimulusmaterials gehörten.

2.6.5 Messungen

Schmerzmaße. Es wurden die gleichen Schmerzmaße erhoben wie in fMRT-Studie 1. Die Erhebung erfolgte analog zur fMRT-Studie 1.

Manipulationscheck. Als Manipulationscheck wurden Emotionseinschätzungen erhoben. Die Erfassung der Ratings erfolgte wie in fMRT-Studie 1.

Elektrodermale Aktivität. Als physiologisches Maß für die durch die Bilder ausgelöste Erregung wurde die EDA während der Untersuchung registriert. Die Erhebung erfolgte analog zur fMRT-Studie 1.

Erfassung der fMRT Daten. Die Erfassung der funktionellen Daten erfolgte analog zur fMRT-Studie 1.

2.6.6 Durchführung

Der Ablauf der Untersuchung entspricht dem der fMRT-Studie 1.

2.6.7 Auswertung

Die Auswertung erfolgte analog zur fMRT-Studie 1.

2.7 Gemeinsame Auswertung der beiden fMRT-Studien

2.7.1 Ziel

Um Unterschiede zwischen der Schmerzmodulation durch positive Emotionen und der Schmerzmodulation durch negative Emotionen untersuchen zu können, wurden die Daten der

Probanden, die an beiden fMRT-Studien teilgenommen hatten, in einer gemeinsamen Auswertung zusammengefasst.

2.7.2 Design

In einem zweifaktoriellen within-subject Design erlebte jeder Proband sowohl Schmerz als auch Kälte während der Präsentation von neutralen, positiv-valenten und negativ-valenten Bildern. Da die Kontrollbedingung (neutrale Bilder während der Kälte- und während der Schmerzstimulation) in beiden Studien erhoben wurde, ergab sich insgesamt ein 1*8 Messwiederholungsdesign (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Design beider fMRT-Studien

	Temperatur	IAPS-Bildkategorie			
		1. fMRT-Studie		2. fMRT-Studie	
		Neutral (n)	Positiv (+)	Neutral (n)	Negativ (-)
Kälte (K)	19°C	Kn	K+	Kn	K-
Kälte & Schmerz (S)	0°C	Sn	S+	Sn	S-

2.7.3 Stichprobe

Insgesamt 26 Probanden nahmen an beiden fMRT-Studien teil. Bei den Probanden handelte es sich um Studenten der Universität Gießen. Das mittlere Alter der Probanden betrug 24,9 Jahre mit einem Range von 21 bis 32 Jahren.

2.7.4 Stimuli

Schmerz- und Kältestimulus. Die Probanden erlebten insgesamt vier Schmerz- und vier Kältestimulationen mit dem modifizierten CPT-Gerät.

Emotionsinduktion. Die Probanden sahen die in den Studien verwendeten erotischen, schmerzassoziierten und neutralen Bilder.

2.7.5 Messungen

Es wurden die in den Studien bereits beschriebenen Emotionseinschätzungen, die EDA als Maß für die physiologische Erregung, die Schmerzschwelle, die Schmerztoleranz, die subjektiven Schmerzmaße sowie die funktionellen Daten erhoben.

2.7.6 Durchführung

Alle Probanden nahmen zunächst an der fMRT-Studie 1 teil, in der sie erotische und neutrale Bilder während der Schmerzstimulation sahen. Gaben sie ihr Einverständnis dafür, wurden sie ebenfalls für die fMRT-Studie 2 eingeladen, in der sie schmerzassoziierte und neutrale Bilder während der Schmerzstimulation sahen. Während die Experimentalsitzungen einer Studie im Wochenabstand stattfanden, variierten aus organisatorischen Gründen die Zeitabstände zwischen den beiden Studien für die einzelnen Probanden. Da die Probanden während der fMRT-Studie 1 Erfahrungen sowohl mit dem Schmerzstimulus als auch mit dem Ablauf der Untersuchung im Scanner sammeln konnten, wurde bei diesen Probanden auf eine erneute Probesitzung im Scanner bei der zweiten fMRT-Studie verzichtet. Insgesamt nahmen die Probanden somit an einer Probesitzung und vier Experimentalsitzungen teil. Die Durchführung in den einzelnen Studien erfolgte wie oben bereits beschrieben.

2.7.7 Auswertung

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Die Auswertung erfolgte mit SPSS 15.0. Die Schmerzmodulationsmaße für die positiven und negativen Emotionen der Probanden wurden in einer MANOVA mit Messwiederholung und den Sequenzgruppen als variierende Kovariaten miteinander verglichen.

Funktionelle Daten. Die Auswertung erfolgte mit FSL. Um die Wirkungen positiver und negativer Emotionen auf neuronaler Ebene vergleichen zu können wurden die Daten der 26 Probanden, die an beiden fMRT-Studien teilgenommen hatten, in einer weiteren Analyse mit einem 1*8 Messwiederholungsdesign ausgewertet. Dazu wurden die insgesamt acht Kontraste aus den First Level Analysen der beiden Studien in einer weiteren Second Level Analyse kombiniert. Der Kontrast ES wurde als individuelle Referenzbedingung gewählt. Es wurden sieben Gruppenvariablen nach dem gleichen Vorgehen wie in den Einzelstudien gebildet. Folgende Kontraste wurden berechnet:

1. Positiv > Negativ: $(\text{PosK} + \text{PosS}) - (\text{NegK} + \text{NegS})$
2. Negativ > Positiv: $(\text{NegK} + \text{NegS}) - (\text{PosK} + \text{PosS})$
3. Schmerz > Kälte I: $(\text{NS1} + \text{NS2}) - (\text{NK1} + \text{NK2})$
4. Schmerz > Kälte II: $(\text{NS1} + \text{NS2} + \text{PosS} + \text{NegS}) - (\text{NK1} + \text{NK2} + \text{PosK} + \text{NegK})$
5. Mod Pos > Mod Neg: $((\text{PosS} - \text{PosK}) - (\text{NS1} - \text{NK1})) - ((\text{NegS} - \text{NegK}) - (\text{NS2} - \text{NK2}))$
6. Mod Neg > Mod Pos: $((\text{NegS} - \text{NegK}) - (\text{NS2} - \text{NK2})) - ((\text{PosS} - \text{PosK}) - (\text{NS1} - \text{NK1}))$.

Die Abkürzungen stehen für: Pos = positiv, Neg = negativ, N = neutral, K = Kälte, S = Schmerz, 1 = 1. fMRT-Studie, 2 = 2. fMRT-Studie, Mod = Modulation.

Die Analysen wurden mit FLAME 1 durchgeführt. Auch hier wurden zur Signifikanzprüfung Cluster-Level-Tests durchgeführt, wobei die Zugehörigkeit eines Voxels zum Cluster durch $Z > 2,3$ und die korrigierte Signifikanz des Clusters durch die Schwelle $\alpha = 0,05$ festgestellt wurde. Es wurden sowohl explorative Ganzkopfanalysen als auch ROI-Analysen durchgeführt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer Untersuchungen jeweils getrennt für die einzelnen Studien dargestellt. Die Ergebnisse von Vorstudie 1 zur Bildauswahl wurden bereits im Methodenteil aufgeführt und werden daher in diesem Abschnitt nicht noch einmal dargestellt. Das Kapitel gliedert sich in fünf Abschnitte. Zunächst werden die Befunde der beiden Vorstudien, anschließend die Befunde der beiden fMRT-Studien aufgeführt, wobei Vorstudie 2 und fMRT-Studie 1 die Modulation von Schmerz durch positive Emotionen und Vorstudie 3 und fMRT-Studie 2 die Schmerzmodulation durch negative Emotionen untersuchten. In einem weiteren Abschnitt werden die Ergebnisse der gemeinsamen Auswertung der beiden fMRT-Studien berichtet, die die Schmerzmodulation durch positive Emotionen mit der Schmerzmodulation durch negative Emotionen vergleicht. In den einzelnen Abschnitten wird jeweils zunächst auf die Induktion der Emotionen sowie auf die Schmerzinduktion eingegangen. Anschließend werden die Befunde zur Schmerzmodulation dargestellt.

Bei den Befunden zur funktionellen Aktivierung werden die MNI (Montreal Neurological Institute) -Koordinaten der Peak-Voxel angegeben. Angaben zur Lokalisation dieser Voxel werden anhand der Angaben der probabilistischen Atlanten HOC bzw. HOS und JHA gemacht, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel in einer bestimmten Struktur liegt, mindestens 20% beträgt.

3.1 Vorstudie 2: Schmerzmodulation durch positive Emotionen

Diese Studie untersuchte die Schmerzmodulation durch die Präsentation positiv-valenter Bilder in einem Cross-Over-Design.

3.1.1 Emotionsinduktion

Elektrodermale Reaktion (EDA). Tabelle 20 zeigt die Befunde der EDA-Auswertung. Um Niveau-Unterschiede zwischen aber auch innerhalb der einzelnen Sitzungen kontrollieren zu können wurde eine Baseline-Korrektur der EDA vorgenommen. Die Ergebnisse beruhen auf diesen korrigierten EDA-Werten. Bei der Emotionsinduktion durch die positiv-valenten Bilder zeigte sich im Vergleich zu der Betrachtung der neutralen Bilder keine erhöhte EDA.

Tabelle 20: Baseline-korrigierte Elektrodermale Reaktion (EDA) bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
	Neutral		Positiv			η^2	df	F	p
N-P	0,10	<i>0,13</i>	0,20	<i>0,11</i>	14				
P-N	0,18	<i>0,17</i>	0,17	<i>0,19</i>	14	0,074	26	2,093	0,160
Gesamt	0,14	<i>0,16</i>	0,19	<i>0,15</i>	28				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Emotionsratings. In Tabelle 21 sind die Befunde zur Emotionsinduktion dargestellt. Das ALM zeigte zum Teil deutliche Effekte der Emotionsinduktion durch die erotischen Bilder: Sexuelle Erregung, Erregung (SAM), Valenz (SAM) und Freude nahmen stark zu. Trauer war im Vergleich zur Betrachtung neutraler Bilder reduziert. Angst, Ärger und Mitleid blieben im Wesentlichen unverändert. Lediglich Ekel zeigte als einzige negative Emotion eine leichte Zunahme.

Tabelle 21: Emotionseinschätzungen bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

Emotions- rating	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Positiv			η^2	df	F	p
Angst	N-P	0,75	1,16	0,14	0,54	14				
	P-N	0,29	0,61	0,36	0,93	14	0,079	26	2,241	0,146
	Gesamt	0,43	0,92	0,25	0,71	28				
Freude	N-P	2,07	1,64	3,57	1,87	14				
	P-N	1,64	1,95	3,43	2,14	14	0,364	26	14,901	0,001
	Gesamt	1,86	1,78	3,50	1,97	28				
Ärger	N-P	0,93	1,54	0,29	0,61	14				
	P-N	0,57	1,60	1,07	1,90	14	0,003	26	0,070	0,793
	Gesamt	0,75	1,56	0,68	1,44	28				
Mitleid	N-P	1,14	1,92	0,21	0,58	14				
	P-N	0,79	0,98	0,57	1,09	14	0,120	26	3,533	0,071
	Gesamt	0,96	1,50	0,39	0,88	28				
Trauer	N-P	0,86	1,41	0,00	0,00	14				
	P-N	0,50	1,61	0,50	1,61	14	0,157	26	4,825	0,037
	Gesamt	0,68	1,49	0,25	1,14	28				
Ekel	N-P	0,79	1,48	1,14	1,03	14				
	P-N	0,21	0,43	1,14	1,03	14	0,215	26	7,139	0,013
	Gesamt	0,50	1,11	1,14	1,01	28				
Sexuelle Erregung	N-P	0,21	0,43	3,86	1,83	14				
	P-N	0,21	0,58	3,43	1,70	14	0,838	26	134,616	< 0,001
	Gesamt	0,21	0,50	3,64	1,75	28				
Valenz	N-P	4,71	1,54	6,43	1,02	14				
	P-N	4,71	0,99	6,07	1,14	14	0,589	26	37,267	< 0,001
	Gesamt	4,71	1,27	6,25	1,08	28				
Erregung	N-P	2,21	1,31	3,57	1,51	14				
	P-N	1,21	1,37	3,21	1,53	14	0,555	26	32,449	< 0,001
	Gesamt	1,71	1,41	3,39	1,50	28				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

3.1.2 Schmerzmodulation

CPT-Response. Im Hinblick auf die Toleranz lassen sich die Probanden in Responder und Nonresponder aufteilen. Von den 28 Probanden zogen zehn Probanden (Responder) ihre Hand vor dem Ende der Präsentation der neutralen und der erotischen Bilder von der Kältefläche. Zwei Probanden zogen ihre Hand bei den neutralen Bildern von der Auflagefläche, nicht jedoch bei den erotischen Bildern. Die anderen 16 Probanden (Nonresponder) ließen ihre Hand sowohl bei den neutralen als auch bei den erotischen Bildern sechs Minuten auf der Kältefläche liegen.

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse zur Schmerzmodulation durch positive Emotionen für die verschiedenen Schmerzmaße. In die Auswertung der Schmerztoleranz gingen nur die zehn Probanden ein, die ihre Hand sowohl bei den positiven Bildern als auch bei den neutralen Bildern wegzogen und für die damit eindeutige Toleranzwerte vorliegen (Responder). Die Induktion der positiven Emotionen hatte keine Auswirkungen auf die Schmerztoleranz und die Schmerzintensität. Im Mittel zogen die Responder ihre Hand bei der Betrachtung der neutralen Bilder zwar eher weg als bei der Betrachtung der erotischen Bilder, der Unterschied ist jedoch sehr gering und zufällig. Bei der Einschätzung der Schmerzintensität gaben die Nonresponder bei den neutralen Bildern eine etwas höhere subjektive Schmerzintensität an als bei den erotischen Bildern. Auch hier war der Unterschied zufällig. Die Emotionsinduktion durch die erotischen Bilder hatte jedoch Einfluß auf die Schmerzschwelle und den Schmerzaffekt. Die Schmerzschwelle war bei den erotischen Bildern höher als bei der Betrachtung der neutralen Bilder. Zudem gingen die positiven Emotionen mit einem abgeschwächten Schmerzaffekt bei den Nonrespondern einher.

Tabelle 22: Modulation der Schmerzmaße bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

	Bild-abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Positiv			η^2	df	F	p(1-seitig)
Toleranz	N-P	80,2	62,6	104,4	108,4	5				
	P-N	86,5	118,9	87,0	79,0	5	0,042	8	0,351	0,285
	Gesamt	83,4	89,7	95,7	90,0	10				
Schwelle	N-P	19,2	11,3	31,5	23,1	14				
	P-N	20,3	16,2	20,3	13,9	14	0,134	26	4,030	0,028
	Gesamt	19,7	13,7	25,9	19,5	28				
Intensität	N-P	48,6	12,5	38,8	12,6	8				
	P-N	41,4	23,8	40,1	17,3	8	0,100	14	1,550	0,117
	Gesamt	45,0	18,8	39,4	14,6	16				
Affekt	N-P	46,0	18,7	30,6	12,8	8				
	P-N	37,8	24,2	33,4	22,0	8	0,261	14	4,935	0,022
	Gesamt	41,9	21,3	32,0	17,4	16				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

3.2 Vorstudie 3: Schmerzmodulation durch negative Emotionen

Diese Studie untersuchte die Schmerzmodulation durch die Präsentation negativ-valenter Bilder in einem Cross-Over-Design.

3.2.1 Emotionsinduktion

Elektrodermale Reaktion. Die Emotionsinduktion hatte keinen Einfluss auf die Baseline-korrigierte EDA (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Baseline-korrigierte Elektrodermale Reaktion (EDA) bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
	Neutral		Negativ			η^2	df	F	p
N-Neg	0,04	0,03	0,06	0,06	16				
Neg-N	0,05	0,06	0,07	0,06	12	0,088	26	2,504	0,126
Gesamt	0,04	0,05	0,07	0,06	28				

^a N-Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;

Neg-N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Emotionsratings. Tabelle 24 zeigt die Befunde der Auswertung der Emotionseinschätzungen. Das ALM zeigte, dass die Emotionsinduktion durch die negativ-valenten Bilder den erwarteten Einfluss hatte. Bei den schmerzassoziierten Bildern erlebten die Probanden sehr viel mehr Ekel, Mitleid und eine stärkere Erregung (SAM) und auch mehr Angst, Ärger und Trauer als bei der Betrachtung neutraler Bilder. Freude und Valenz (SAM) waren bei der Betrachtung der schmerzassoziierten Bilder stark reduziert, während die sexuelle Erregung relativ unverändert blieb.

Tabelle 24: Emotionseinschätzungen bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

Emotions- rating	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Negativ			η^2	df	F	p
Angst	N-Neg	0,25	0,45	2,00	1,63	16				
	Neg -N	0,64	1,08	3,00	1,88	14	0,677	28	58,569	< 0,001
	Gesamt	0,43	0,82	2,47	1,80	30				
Freude	N- Neg	1,63	1,41	0,06	0,25	16				
	Neg -N	2,29	1,68	0,14	0,36	14	0,617	28	45,096	< 0,001
	Gesamt	1,93	1,55	0,10	0,31	30				
Ärger	N- Neg	0,63	0,96	1,50	1,79	16				
	Neg -N	0,43	0,65	3,14	2,28	14	0,452	28	23,098	< 0,001
	Gesamt	0,53	0,82	2,27	2,16	30				
Mitleid	N- Neg	0,94	1,24	4,75	1,92	16				
	Neg -N	0,93	1,00	5,21	2,26	14	0,766	28	91,837	< 0,001
	Gesamt	0,93	1,11	4,97	2,06	30				
Trauer	N- Neg	0,44	1,26	4,00	2,76	16				
	Neg -N	0,36	0,84	4,29	2,40	14	0,674	28	57,831	< 0,001
	Gesamt	0,40	1,07	4,13	2,56	30				
Ekel	N- Neg	0,19	0,54	5,81	1,83	16				
	Neg -N	0,07	0,27	5,93	1,14	14	0,925	28	346,864	< 0,001
	Gesamt	0,16	0,43	5,87	1,53	30				
Sexuelle Erregung	N- Neg	0,13	0,34	0,00	0,00	16				
	Neg -N	0,14	0,36	0,00	0,00	14	0,134	28	4,330	0,047
	Gesamt	0,13	0,35	0,00	0,00	30				
Valenz	N- Neg	4,81	1,38	2,00	1,03	16				
	Neg -N	5,14	0,86	2,29	0,83	14	0,810	28	119,683	< 0,001
	Gesamt	4,97	1,16	2,13	0,94	30				
Erregung	N- Neg	1,81	1,47	4,38	1,63	16				
	Neg -N	1,43	1,09	4,93	1,77	14	0,822	28	129,279	< 0,001
	Gesamt	1,63	1,30	4,63	1,69	30				

^a N-Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;
 Neg-N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

3.2.2 Schmerzmodulation

CPT-Response. Von den 30 Probanden, deren Daten in die Auswertung eingingen, ließen 11 Probanden ihre Hand während der gesamten 6-minütigen Bildpräsentation auf der Kältefläche und nahmen sie erst nach einer diesbezüglichen Aufforderung zurück (Nonresponder). Ein Proband nahm seine Hand während der Betrachtung der schmerzassoziierten Bilder von der Kältefläche, nicht jedoch in der neutralen Kontrollbedingung. Insgesamt 18 Probanden (Responder) nahmen ihre Hand vor Ablauf der neutralen und negativen Bildpräsentation von der Kältefläche.

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die Befunde zur Schmerzmodulation durch die negativen Emotionen. In die Auswertung der Schmerztoleranz gingen nur die Responder ein. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen zogen die Responder ihre Hand bei den neutralen Bildern im Mittel eher weg als bei den Bildern mit schmerzassoziiertem Inhalt, wobei dieser Unterschied zufällig ist. Auch die mittlere Schmerzschwelle war bei den negativ-valenten Bildern geringfügig und zufällig höher als bei den neutralen Bildern. Im Mittel gaben die Probanden bei den neutralen Bildern eine stärkere subjektive Schmerzintensität und einen stärkeren subjektiven Schmerzaffekt an als bei den negativ-valenten Bildern. Die statistischen Analysen zeigten jedoch keine signifikanten Modulationen dieser beiden subjektiven Schmerzmaße. Insgesamt gesehen deuten die mittleren Werte entgegen unserer Hypothesen eher auf eine Reduktion des Schmerzes bei den negativ-valenten Bildern im Vergleich zu der Betrachtung der neutralen Bilder hin. Entsprechend der ALM-Analysen sind die Unterschiede zwischen den schmerzassoziierten und neutralen Bildern jedoch zufällig und auch die Effektstärke spricht gegen einen bedeutsamen Unterschied.

Tabelle 25: Modulation der Schmerzmaße bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Negativ			η^2	df	F	p(1-seitig)
Toleranz	N-Neg	79,4	48,6	125,0	108,3	9				
	Neg-N	112,3	110,7	75,9	74,9	9	0,005	16	0,078	0,392
	Gesamt	95,9	84,7	100,4	93,8	18				
Schwelle	N-Neg	28,0	24,7	53,4	68,4	16				
	Neg-N	38,1	46,1	28,9	31,0	14	0,032	28	0,937	0,171
	Gesamt	32,7	36,0	42,0	54,9	30				
Intensität	N-Neg	62,8	18,3	53,1	25,5	6				
	Neg-N	56,9	15,9	57,0	16,5	5	0,135	9	1,407	0,133
	Gesamt	60,1	16,7	54,9	20,9	11				
Affekt	N-Neg	54,9	18,4	51,3	27,8	6				
	Neg-N	64,1	18,6	58,6	13,9	5	0,084	9	0,828	0,193
	Gesamt	59,1	18,2	54,6	21,9	11				

^a N- Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;

Neg -N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

3.3 fMRT-Studie 1: Schmerzmodulation durch positive Emotionen

Diese Studie untersuchte die Schmerzmodulation durch die Präsentation positiv-valenter Bilder in einem zweifaktoriellen Cross-Over-Design, in dem jeder Proband sowohl Schmerz als auch Kälte während der Präsentation von neutralen und erotischen Bildern erlebte.

3.3.1 Emotionsinduktion

Elektrodermale Reaktion (EDA). In Tabelle 26 sind die Befunde zur EDA-Auswertung dargestellt. Das ALM zeigte einen Einfluss der Emotionsinduktion auf die EDA. Die Probanden hatten während der Darbietung der ersten drei erotischen Bilder eine stärkere elektrodermale Reaktion als während der Darbietung der ersten drei neutralen Bilder. Für die Auswertung wurde nur die EDA während der ersten drei Bilder herangezogen, da anschließend die Schmerzinduktion begann, die die EDA ebenfalls beeinflusste.

Tabelle 26: Baseline-korrigierte Elektrodermale Reaktion (EDA) bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
	Neutral		Positiv			η^2	df	F	p
N-P	0,10	0,37	0,30	0,38	16				
P-N	-0,01	0,48	0,58	0,62	16	0,335	30	15,101	0,001
Gesamt	0,04	0,43	0,44	0,52	32				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Emotionsratings. Tabelle 27 gibt einen Überblick über die Daten der Emotionseinschätzungen. Die Darbietung der erotischen Bilder hatte starken Einfluss auf die Einschätzung der sexuellen Erregung und der Freude, die sehr viel höher ausfielen als bei den neutralen Bildern. Zudem führte die Emotionsinduktion durch die erotischen Bilder zu einer höheren Valenz (SAM) bei den Probanden. Bei allen anderen Emotionen sowie bei der subjektiven Erregung (SAM) zeigten sich keine bedeutsamen Veränderungen im Vergleich mit den neutralen Bildern.

Tabelle 27: Emotionseinschätzungen in fMRT-Studie 1 bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

Emotions- rating	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Positiv			η^2	df	F	p
Angst	N-P	0,44	0,63	0,25	0,58	16				
	P-N	0,19	0,40	0,19	0,40	16	0,022	30	0,678	0,417
	Gesamt	0,31	0,54	0,22	0,49	32				
Freude	N-P	1,56	1,41	4,06	1,69	16				
	P-N	1,31	1,66	4,06	1,77	16	0,703	30	71,129	< 0,001
	Gesamt	1,44	1,52	4,06	1,70	32				
Ärger	N-P	1,13	1,41	0,50	0,63	16				
	P-N	0,88	1,36	0,69	1,14	16	0,063	30	2,026	0,165
	Gesamt	1,00	1,37	0,59	0,91	32				
Mitleid	N-P	1,00	1,15	0,69	0,60	16				
	P-N	0,44	0,63	0,44	0,81	16	0,023	30	0,701	0,409
	Gesamt	0,72	0,96	0,56	0,72	32				
Trauer	N-P	0,69	0,70	0,25	0,58	16				
	P-N	0,31	0,60	0,31	0,70	16	0,079	30	2,561	0,120
	Gesamt	0,50	0,67	0,28	0,63	32				
Ekel	N-P	0,94	1,34	1,44	1,86	16				
	P-N	0,44	1,03	0,94	1,34	16	0,056	30	1,791	0,191
	Gesamt	0,69	1,20	1,19	1,62	32				
Sexuelle Erregung	N-P	0,13	0,34	4,00	1,79	16				
	P-N	0,25	0,77	4,31	1,99	16	0,839	30	156,390	< 0,001
	Gesamt	0,19	0,59	4,16	1,87	32				
Valenz	N-P	4,38	1,31	5,13	1,20	16				
	P-N	4,00	1,46	4,69	1,49	16	0,178	30	6,488	0,016
	Gesamt	4,19	1,38	4,91	1,35	32				
Erregung	N-P	2,69	1,54	2,38	1,67	16				
	P-N	2,63	1,54	3,56	1,93	16	0,029	30	0,898	0,351
	Gesamt	2,66	1,52	2,97	1,87	32				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Funktionelle MRT-Daten. Die neuronale Reaktion auf die Emotionsinduktion wurde durch den Vergleich der positiven mit den neutralen Experimentalbedingungen bestimmt (Kontrast: (ES + EK) – (NS + NK)). Es wurden Region-of-Interest (ROI) -Analysen für folgende Regionen gerechnet: anteriorer zingulärer Kortex (ACC), Insula, präfrontaler Kortex (PFC), Amygdala und visueller Kortex. Tabelle 28 gibt einen Überblick über die Befunde. Eine emotionsbedingte Aktivierung wurde nur im ACC und im visuellen Kortex festgestellt. Die Peak-Voxel der ersten beiden Cluster im visuellen Kortex liegen nach den Angaben des HOC hauptsächlich im inferioren Teil des linken bzw. rechten lateralen occipitalen Kortex. Die Peak-Voxel des dritten Clusters liegen gemäß dem JHA in V2 des linken visuellen Kortex, während der HOC die Mehrzahl der Peak-Voxel im Occipitalpol lokalisiert. Die Maxima der Aktivierungen in der ACC-Analyse liegen eindeutig in dieser Region.

Tabelle 28: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast positiv - neutral [(ES + EK) – (NS + NK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
ACC	1	317	< 0,01	4,22	0	32	14	86% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,68	-6	50	10	66% Paracingulate Gyrus	
				3,22	0	22	22	87% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,12	-6	36	16	61% Cingulate Gyrus, anterior	
				2,84	2	44	14	48% Cingulate Gyrus, anterior, 39% Paracingulate Gyrus	
				2,53	0	14	28	90% Cingulate Gyrus, anterior	
VC	1	1689	< 0,01	4,60	46	-74	-8	69% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				4,54	36	-58	-12	28% Temporal Occipital Fusiform Cortex	
				4,37	40	-76	-12	48% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				4,18	46	-78	-12	71% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				4,09	42	-70	-2	46% Lateral Occipital Cortex, inferior	24% Visual Cortex V5 R
				4,05	34	-60	-20	31% Temporal Occipital Fusiform Cortex	
	2	833	< 0,01	4,13	-46	-80	-2	67% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				3,61	-54	-68	-8	71% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				3,53	-40	-76	-18	41% Lateral Occipital Cortex, inferior, 36% Occipital Fusiform Gyrus	
				3,50	-50	-66	10	49% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				3,44	-48	-74	-8	85% Lateral Occipital Cortex, inferior	
				3,39	-42	-70	-8	57% Lateral Occipital Cortex, inferior	
	3	252	0,04	3,81	-34	-90	16	37% Lateraler Occipital Cortex, superior, 36% Occipital Pole	
				3,57	-30	-98	0	63% Occipital Pole	31% Visual Cortex V2 BA18
				3,26	-32	-92	6	43% Occipital Pole, 22% Lateraler Occipital Cortex, inferior	
2,73				-24	-100	12	65% Occipital Pole	48% Visual Cortex V2 BA18	
2,73				-24	-96	14	55% Occipital Pole	26% Visual Cortex V2 BA18	
2,53				-26	-100	6	69% Occipital Pole	58% Visual Cortex V2 BA18	

^a ACC = anteriorer zingulärer Kortex; VC = visueller Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas, JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.3.2 Schmerzinduktion

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Die mittlere Schmerzschwelle aller Probanden lag bei 29,4 Sekunden. Von den 32 Probanden zogen 12 Probanden (Responder) ihre Hand sowohl bei den neutralen als auch bei den erotischen Bildern von dem Schmerzreiz. Zwei Probanden zogen ihre Hand während der Präsentation der neutralen Bilder von dem Schmerzreiz, nicht jedoch während der Präsentation der erotischen Bilder. Insgesamt 18 Probanden (Nonresponder) ließen ihre Hand während beider Bildkategorien bis zum Ende der Präsentation auf dem Schmerzreiz liegen. Die Responder hatten im Mittel eine Toleranzdauer von 116,7 Sekunden. Die Nonresponder gaben auf einer Skala von 0-10 eine mittlere subjektive Schmerzintensität von 6,0 und einen mittleren subjektiven Schmerzaffekt von 5,6 an.

Funktionelle MRT-Daten. Die neuronale Reaktion auf die Schmerzinduktion wurde durch den Vergleich der Schmerzinduktionen mit den Kälteinduktionen bestimmt (Kontrast: (ES + NS) – (EK + NK)). Es wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, Insula links, sekundärer somatosensorischer Kortex (S2) links, primärer somatosensorischer Kortex (S1) links, Thalamus links und präfrontaler Kortex (PFC). Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Ergebnisse. Im Vergleich zu der 19°C Kältestimulation führte die Schmerzstimulation zu einer stärkeren Aktivierung im ACC, in der linken Insula, im linken Thalamus und im PFC. Für den PFC wurden zwei signifikante Cluster identifiziert. Die Aktivierungsmaxima des ersten Clusters liegen vor allem im superioren frontalen Gyrus, die Maxima des zweiten Clusters eher im Frontalpol. Auch im linken S2 gab es ein Cluster, die Peak-Voxel dieses Clusters liegen jedoch mit einer größeren Wahrscheinlichkeit in der linken Insula als im linken S2.

Tabelle 29: Ergebnisse der ROI Analysen für den Kontrast Schmerz - Kälte: [(ES + NS) – (EK + NK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA
					x	y	z		
anteriorer zingulärer Kortex	1	1304	< 0,01	4,60	0	24	18	72% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,42	0	24	28	75% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,30	2	32	14	85% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,28	-2	22	44	72% Paracingulate Gyrus	
				3,33	-4	12	38	54% Cingulate Gyrus, anterior, 32% Paracingulate Gyrus	
			3,29	0	36	6	82% Cingulate Gyrus, anterior		
Insula links	1	420	< 0,01	4,52	-40	-16	12	46% Insular Cortex	22% S2 OP3
				3,17	-42	-2	-2	71% Insular Cortex	
				3,03	-42	0	-12	24% Insular Cortex	
				2,82	-46	12	0	43% Frontal Operculum Cortex	
S2 links	1	316	< 0,01	4,52	-40	-16	12	46% Insular Cortex	22% S2 OP3
				2,34	-44	-2	4	34% Central Opercular Cortex, 33% Insular Cortex	
Thalamus links	1	288	< 0,01	3,94	-14	-24	14	97% Left Thalamus	
				3,79	-12	-2	16	76% Left Caudate	
				3,71	-8	-24	14	84% Left Thalamus	
				2,77	2	-16	6	82% Right Thalamus	

Tabelle 29: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
prä-frontaler Kortex	1	633	< 0,01	4,34	-2	22	46	58%	Paracingulate Gyrus
				3,41	-2	40	44	60%	Superior Frontal Gyrus
				3,41	2	34	50	62%	Superior Frontal Gyrus
				3,38	-2	26	54	67%	Superior Frontal Gyrus
				3,32	-2	30	34	73%	Paracingulate Gyrus
				3,25	2	28	54	54%	Superior Frontal Gyrus
				2	303	0,04	3,74	-24	52
2,95	-24	48	26	78%	Frontal Pole				
2,84	-16	60	18	63%	Frontal Pole				
2,84	-6	44	28	48%	Paracingulate Gyrus, 23% Superior Frontal Gyrus				
2,77	-16	56	14						
2,68	-16	50	20						

^a S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.3.3 Schmerzmodulation

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Daten der verschiedenen Schmerzmaße. Die statistischen Analysen zeigen, dass keines dieser Schmerzmaße durch die Emotionsinduktion durch die erotischen Bilder bedeutsam moduliert wurde. Die Schmerzschwelle verfehlte mit einem $p = 0,07$ nur knapp die Signifikanzgrenze. Allerdings ist auch hier der Unterschied zwischen der Emotionsbedingung und der Kontrollbedingung sehr klein. Im Mittel signalisierten die Probanden ihren Schmerzbeginn bei den erotischen Bildern später als bei den neutralen Bildern.

Tabelle 30: Modulation der Schmerzmaße bei der Präsentation von neutralen und positiven Bildern

	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Positiv			η^2	df	F	p(1-seitig)
Toleranz	N-P	121,1	63,5	140,2	60,6	7				
	P-N	105,3	129,8	89,3	76,2	5	0,001	10	0,010	0,461
	Gesamt	114,4	91,6	119,0	69,3	12				
Schwelle	N-P	33,2	35,7	34,1	31,4	16				
	P-N	21,5	16,2	28,7	23,9	16	0,070	30	2,250	0,072
	Gesamt	27,4	27,9	31,4	28,3	32				
Intensität	N-P	6,2	1,2	5,9	1,4	9				
	P-N	5,9	2,3	5,9	2,4	9	0,012	16	0,190	0,334
	Gesamt	6,1	1,8	5,9	1,9	18				
Affekt	N-P	6,0	1,9	5,7	2,0	9				
	P-N	5,1	2,4	5,6	2,2	9	0,001	16	0,017	0,449
	Gesamt	5,6	2,1	5,6	2,1	18				

^a N-P: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang positive Bilder;

P-N: 1. Durchgang positive Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Funktionelle MRT-Daten. Für die beiden Interaktionskontraste (ES – EK) – (NS – NK) und (NS – NK) – (ES – EK), die die Schmerzmodulationseffekte widerspiegeln, wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, linke Insula, S1 und S2 links, Thalamus, präfrontale Kortex, Amygdala, Basalganglien, Mittelhirn und Medulla.

In den ROI-Analysen zeigte sich keine stärkere Aktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der erotischen Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder (Kontrast: (ES – EK) – (NS – NK)).

Während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder zeigte sich im Vergleich mit der Schmerzstimulation während der Betrachtung der erotischen Bilder eine Aktivierungszunahme (Kontrast: (NS – NK) – (ES – EK)) im ACC, in der linken Insula, im S1 und S2 (links) und im präfrontalen Kortex (siehe Abbildung 16 und Tabelle 31). Die Aktivierungsmaxima des Clusters im ACC liegen gemäß der Wahrscheinlichkeitsangaben des HOC vermutlich sowohl im ACC als auch im parazingulären Cortex. Die Maxima des Clusters in der linken Insula liegen gemäß des HOC nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (< 20%) in der Insula. Für die Lokalisation der Peak-Voxel des Clusters im linken S1 kommen laut den Wahrscheinlichkeitsangaben des JHA verschiedene Strukturen in Frage. Neben dem S1 sind dies der primäre Motorkortex und der prämotorische Kortex. Auch die Lokalisation der Peak-Voxel des Clusters im S2 ist nicht eindeutig. Für zwei dieser Voxel gibt der JHA eine Wahrscheinlichkeit um 30% für den S2 an. Für die anderen vier Peak-Voxel liegt diese Wahrscheinlichkeit unter 20%. Die ROI-Analysen für den PFC ergaben vier Cluster. Die Maxima der ersten beiden Cluster liegen entsprechend der Angaben des JHA vermutlich im Broca-Areal BA44 bzw. BA45. Cluster drei umfasst Maxima, die gemäß der Angaben des HOC vermutlich v.a. im parazingulären Kortex und im ACC liegen. Die Peak-Voxel des vierten Clusters liegen nach den Angaben des HOC im mittleren und superioren frontalen Kortex, der JHA gibt Wahrscheinlichkeiten von über 20% für eine Lokalisation im prämotorischen Kortex für zwei der Voxel an.

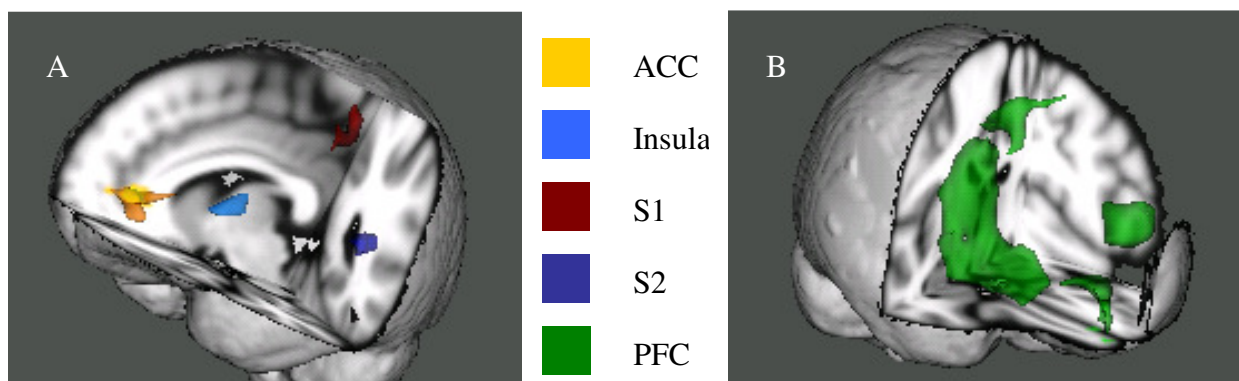


Abbildung 14: Ergebnisse des Kontrasts (NS - NK) - (ES - EK); A: sagittal-koronarer Schnitt der linken Hemisphäre (ohne PFC-Aktivierungen), B: sagittal - koronarer Schnitt der rechten Hemisphäre (nur PFC-Aktivierungen). Die Abkürzungen stehen für: ACC = anteriorer zingulärer Kortex; S1 = primärer somatosensorischer Kortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex; PFC = präfrontaler Kortex. Die Abbildungen wurden mit dem Programm FSL-View erstellt.

Tabelle 31: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast: [(NS – NK) – (ES – EK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC	JHA
ACC	1	315	< 0,01	4,69	10	42	0	33% Cingulate Gyrus, anterior, 29% Paracingulate Gyrus	
				4,04	8	52	0	65% Paracingulate Gyrus	
				3,74	4	32	2	31% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,73	-8	46	-8	47% Paracingulate Gyrus, 26% Frontal Medial Cortex	
				3,49	-4	46	0	68% Paracingulate Gyrus, 27% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,06	2	24	6		
Insula links	1	206	0,01	3,97	-36	22	8	63% Frontal Operculum Cortex	
				3,54	-32	16	16		
				3,52	-28	16	16		
S1 links	1	220	0,03	4,17	-48	-4	48	57% Precentral Gyrus	86% Premotor Cortex BA6 L 46% Primary Motor Cortex BA6 L, 20% Primary Motor Cortex BA4p L, 35% S1 BA 3b L 43% S1 BA3b L, 41% Primary Motor Cortex BA4a L, 35% Primary Motor Cortex BA4p L 54% S1 BA3a L, 24% GM SI BA3b L, 40% Primary Motor Cortex BA4p, 66% Premotor Cortex BA6 L, 29% Primary Motor Cortex BA4a, 20% S1 BA3b L, 20% S1 BA1 L 88% Premotor Cortex BA6 L
				3,96	-46	-12	44	31% Precentral Gyrus	
				3,72	-40	-20	54	38% Precentral Gyrus, 24% Postcentral Gyrus	
				3,68	-32	-24	48		
				3,56	-40	-16	60	40% Precentral Gyrus	
				2,63	-48	-4	54	58% Precentral Gyrus	

Tabelle 31: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC	JHA
S2 links	1	160	0,04	4,00	-54	-24	12	23% Parietal Operculum Cortex, 23% Central Opercular Cortex	27% S2 OP1, 26% Primary auditory Cortex Kortex TE 1.0 L
				3,32	-64	-24	8	39% Planum Temporale, 38% Superior Temporal Gyrus, posterior	
				2,93	-62	-18	12	37% Central Opercular Cortex, 21% Planum Temporale	33% S2 OP1 L, 28% S2 OP4 L
				2,84	-48	-32	2	21% Superior Temporal Gyrus, posterior	
				2,78	-54	-32	10	52% Planum Temporale	
				2,73	-64	-30	12	37% Planum Temporale, 37% Superior Temporal Gyrus, posterior	
				PFC	1	2097	< 0,01	4,98	54
				4,61	50	12	16	39% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	61% Broca`s Area BA44 R
				4,58	48	10	32	37% Precentral Gyrus	33% Broca`s Area BA44 R
				4,41	56	12	28	44% Precentral Gyrus, 29% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	50% Broca`s Area BA44 R
				4,32	54	10	2	27% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, 24% Precentral Gyrus	34% Broca`s Area BA44 R
				4,11	48	14	24	45% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	45% Broca`s Area BA44 R
	2	836	< 0,01	4,17	-36	24	10	29% Frontal Operculum Cortex	
				4,00	-40	30	26	45% Middle Frontal Gyrus	20% Broca`s Area BA45 L
				3,85	-40	32	22	31% Middle Frontal Gyrus	
				3,85	-36	20	16		19% Broca`s Area BA44 L
				3,4	-48	26	14	26% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	52% Broca`s Area BA45 L

Tabelle 31: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC	JHA
PFC	3	346	0,02	4,69	10	42	0	33% Cingulate Gyrus, anterior, 29% Paracingulate Gyrus	
				4,34	6	54	0	55% Paracingulate Gyrus, 26% Frontal Pole	
				3,73	-8	46	-8	47% Paracingulate Gyrus, 26% Frontal Medial Cortex	
				3,48	-14	44	-10		
				3,37	-4	46	-2	73% Paracingulate Gyrus, 21% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,30	10	62	-18	61% Frontal Pole	
				3,97	28	-6	46	22% Precentral Gyrus	32% Premotor Cortex BA 6 R
	4	323	0,03	3,84	28	4	56	27% Middle Frontal Gyrus, 20% Superior Frontal Gyrus	
				3,06	24	8	40		
				3,02	32	14	54	36% Middle Frontal Gyrus	
				3,00	18	14	62	50% Superior Frontal Gyrus	22% Premotor Cortex BA6 R
				2,80	20	-6	46		

^a ACC = anteriorer zingulärer Kortex; S1 = primärer somatosensorischer Kortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex; PFC = präfrontaler Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Zusätzlich zu den ROI-Analysen wurden für die beiden Interaktionseffekte explorativ Ganzkopfanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt. Auch hier zeigte sich eine stärkere Aktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder in verschiedenen Regionen. Insgesamt wurden fünf Aktivierungscluster festgestellt. Die Peak-Voxel des ersten Clusters entsprechen denen des ersten Clusters der ROI-Analysen für den PFC. Bei den Peak-Voxeln des zweiten Clusters gibt es Überschneidungen mit den Peak-Voxeln des zweiten Clusters der ROI-Analysen für den PFC. Die Peak-Voxel des dritten Clusters liegen nach Angaben des MNI im linken Cerebellum. Die Peak-Voxel des vierten Clusters der Ganzkopfanalyse entsprechen denen des Clusters, das in der ROI-Analyse für den ACC identifiziert wurde. Zwei der Peak-Voxel des fünften Clusters liegen gemäß der Angaben des JHA vermutlich im anterioren intraparietalen Sulcus. Der HOC lokalisiert einige der Voxel im posterioren supramarginalen Gyrus und im angularen Gyrus.

Tabelle 32: Ergebnisse der Ganzkopfanalyse zum Interaktionskontrast [(NS – NK) – (ES – EK)]

C ^a	Clustergröße	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
				x	y	z			
1	2211	< 0,01	4,98	54	20	26	38% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	56% Broca's Area BA45 R, 43% Broca's Area BA44 R	
			4,61	50	12	16	39% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis		61% Broca's Area BA44 R
			4,58	48	10	32	37% Precentral Gyrus		33% Broca's Area BA44 R
			4,41	56	12	28	44% Precentral Gyrus, 29% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis		50% Broca's Area BA44 R
			4,32	54	10	2	27% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, 24% Precentral Gyrus		34% Broca's Area BA44 R
			4,11	48	14	24	45% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis		45% Broca's Area BA44 R
2	1153	< 0,01	4,17	-36	24	10	29% Frontal Operculum Cortex	20% Broca's Area BA45 L	
			4,00	-40	30	26	45% Middle Frontal Gyrus		
			3,85	-40	32	22	31% Middle Frontal Gyrus		
			3,85	-36	20	16			
			3,68	-24	14	20			
			3,54	-32	16	16			
3	696	< 0,01	4,49	-30	-64	-48		MNI: 100% Cerebellum	
			4,36	-12	-54	-54		MNI: 100% Cerebellum	
			4,28	-16	-50	-44		MNI: 100% Cerebellum	
			4,12	-20	-54	-52		MNI: 100% Cerebellum	
			3,93	-20	-60	-52		MNI: 100% Cerebellum	
			3,85	-24	-62	-52		MNI: 100% Cerebellum	
4	575	< 0,01	4,69	10	42	0	33% Cingulate Gyrus, anterior, 29% Paracingulate Gyrus		
			4,34	6	54	0	55% Paracingulate Gyrus, 26% Frontal Pole		
			3,74	4	32	2	31% Cingulate Gyrus, anterior		
			3,73	-8	46	-8	47% Paracingulate Gyrus, 26% Frontal Medial Cortex		
			3,49	-4	46	0	68% Paracingulate Gyrus, 27% Cingulate Gyrus, anterior		
			3,48	2	20	6			

Tabelle 32: Fortsetzung

C ^a	Clustergröße	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
				x	y	z		
5	456	0,03	5,50	52	-42	54	56% Supramarginal Gyrus, posterior	44% Anterior intra-parietal Sulcus hIP1 R, 20% Anterior intra-parietal Sulcus hIP2 R 29% Anterior intra-parietal Sulcus hIP2 R
			4,99	40	-48	42	23% Angular Gyrus, 21% Supramarginal Gyrus, posterior	
			3,36	42	-48	50	26% Angular Gyrus, 26% Superior Parietal Lobule	
			3,25	44	-40	42	40% Supramarginal Gyrus, posterior	
			2,52	52	-56	40	58% Angular Gyrus	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; MNI = Montreal Neurological Institute Standard Brain; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Zusammenhang der Schmerzmodulationsmaße mit neuronaler Aktivierung. Um zu testen, ob und wo neuronale Aktivität während der Schmerzmodulation durch positive Emotionen ((ES – EK) – (NS – NK)) mit den vier verschiedenen Schmerzmodulationsmaßen (positiv – neutral) für Toleranz, Schwelle, Affekt und Intensität korreliert, wurden ROI-Analysen für die Regionen berechnet, die mit Schmerzmodulation in Zusammenhang gebracht werden: ACC, linke Insula, Amygdala, PFC, Basalganglien, linker Thalamus, Mittelhirn, Medulla sowie linker S1 und S2. Um Rückschlüsse über die Art des Zusammenhangs ziehen zu können, wurden die Aktivierungswerte der Peak-Voxel und die Modulationswerte der Schmerzmaße mit Hilfe eines Scatterdiagramms visuell inspiziert. Dabei zeigte sich, dass die Korrelationen zum Teil durch die Werte einzelner Probanden verzerrt waren. Um falsch positive Korrelationen aufzudecken, wurden Ausreißer in den Schmerzmodulationsmaßen identifiziert und die entsprechenden Korrelationsanalysen wurden ohne die Ausreißer erneut berechnet. Als Ausreißer galten Werte, die mehr als drei Interquartilsspannen unterhalb bzw. oberhalb des Medians lagen. Da die derzeitigen fMRT-Auswertungsprogramme keine Möglichkeit bieten, Ausreißer hinsichtlich der neuronalen Aktivierung zu identifizieren, blieben potentielle Ausreißer in der neuronalen Aktivierung unberücksichtigt.

Für das **Modulationsmaß der Toleranz** zeigten sich in den ROI-Analysen für das Mittelhirn und für die rechte Amygdala Zusammenhänge mit der neuronalen Aktivität in diesen Regionen während der Schmerzmodulation (siehe Tabelle 33). Die Wahrscheinlichkeitsangaben des JHA zeigen, dass die Aktivierungsmaxima des Clusters, das für die Amygdala identifiziert wurde, zum Teil eher dem Hippocampus zuzuordnen sind, zwei der Peak-Voxel scheinen jedoch in der Amygdala zu liegen. Die Aktivität in diesem Cluster korreliert negativ mit der Modulation der Toleranz. Eine erhöhte Aktivität in diesem Cluster geht mit einer Reduktion der Schmerztoleranz einher. Die Mehrzahl der Maxima in dem Cluster, das im Hirnstamm gefunden wurde, lassen sich nach Angaben des HOS auch dem Hirnstamm zuordnen. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region geht mit einer Steigerung der Schmerztoleranz einher.

Von den ROI-Analysen, die den Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität während der Schmerzmodulation und dem **Modulationsmaß der Schwelle** untersuchten, zeigten zwei signifikante Befunde (siehe Tabelle 34). Jeweils ein Cluster wurde in den Basalganglien (rechts) und im Mittelhirn identifiziert. Eine erhöhte Aktivität in diesen Regionen geht mit einer Steigerung der Schmerzschwelle einher. Das in den Basalganglien gefundene Cluster wird nach der α -Korrektur für bilaterales Testen jedoch nicht mehr signifikant ($p > 0,025$).

Die Aktivierungsmaxima im Cluster des Mittelhirns können dieser Struktur nur mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 20%) zugeordnet werden. Zudem wird die Korrelation durch die Daten zweier Ausreißer bei der Schmerzschwelle verzerrt. Werden die Daten ohne die beiden Ausreißer analysiert, zeigt sich der positive Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität während der Schmerzmodulation und dem Modulationsmaß der Schwelle jedoch ebenfalls in dieser Region.

Für das **Modulationsmaß des Affekts** zeigten sich in vier ROI-Analysen (ACC, Basalganglien, Mittelhirn und PFC) negative Zusammenhänge mit der Schmerzmodulation auf neuronaler Ebene. Die Befunde sind in Tabelle 35 aufgeführt. Eine erhöhte Aktivität in diesen Regionen geht mit einer Reduktion des Schmerzaffekts einher. Die Peak-Voxel des Clusters im ACC entsprechen zum größten Teil den Peak-Voxeln des Clusters im PFC. Diese Voxel werden vom HOC vor allem im parazingulären Cortex lokalisiert. Von den zwei Clustern, die in den linken Basalganglien festgestellt wurden, wird nur das erste Cluster nach der α -Korrektur noch signifikant. Eines der beiden Maxima liegt mit großer Wahrscheinlichkeit im linken Putamen. Die Peak-Voxel des Clusters, das in den ROI-Analysen für das Mittelhirn entdeckt wurde, liegen nach Angaben der Atlanten nur mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 20%) im Hirnstamm.

Die ROI-Analysen für das **Modulationsmaß der Intensität** zeigten Zusammenhänge mit der neuronalen Schmerzmodulation in folgenden Regionen: ACC, Amygdala, Insula und PFC. Auch in den Basalganglien wurden Cluster identifiziert, die jedoch nach der α -Korrektur für bilaterales Testen nicht mehr signifikant waren. Tabelle 36 gibt einen Überblick über die Ergebnisse. Die Maxima des in der linken Insula festgestellten signifikanten Clusters liegen nicht nur in der Insula, sondern auch im frontalen Operculum. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region geht mit einer reduzierten Schmerzintensität einher. Die Aktivierungsmaxima des Clusters im ACC lassen sich gemäß den Angaben des HOC sowohl dem ACC als auch dem parazingulären Kortex zuordnen. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region geht mit einer erhöhten Schmerzintensität einher. Für die rechte Amygdala wurde ein signifikantes Cluster identifiziert. Eine erhöhte Aktivität in der Amygdala ist mit einer erhöhten Schmerzintensität assoziiert, während eine erhöhte Aktivität in der linken Amygdala mit einer verringerten Schmerzintensität einher geht. Für den PFC wurden drei signifikante Cluster identifiziert. In zweien der Cluster im PFC, deren Peak-Voxel in unterschiedliche Strukturen lokalisiert sind, ist eine erhöhte Aktivität mit einer Reduktion der Schmerzintensität assoziiert. In einer Region mit Maxima im frontalen orbitalen Kortex geht eine erhöhte Aktivität mit einer Steigerung der Schmerzintensität einher.

Tabelle 33: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(ES – EK) – (NS – NK)] und dem Toleranz-Modulationsmaß, (N = 12)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
						x	y	z	HOC / HOS	JHA
Amygdala rechts	neg	1	116	0,01	3,27	32	-6	-38	43% Temporal Fusiform Gyrus, anterior	47% Hippocampus entorhinal Cortex R
					3,25	40	-4	-26		28% Amygdala laterobasal R
					3,24	40	-10	-26	20% Temporal Fusiform Gyrus, posterior	22% Hippocampus cornu ammonis R
					3,13	36	-4	-24		47% Amygdala laterobasal R
					2,71	32	-12	-20	80% Right Hippocampus	89% Hippocampus cornu ammonis R, 48% Hippocampus dentate Gyrus R
2,68	30	-8	-28	36% Right Hippocampus	64% Hippocampus cornu ammonis R, 51% Hippocampus subiculum R, 45% Amygdala laterobasal R, 23% Hippocampus dentate Gyrus R					
Mittelhirn	pos	1	192	< 0,01	3,29	4	-26	-8	34% Brainstem	
					3,22	-2	-26	-8	34% Brainstem	
					3,20	2	-34	-12	87% Brainstem	
					3,17	0	-22	-6		
					3,11	2	-38	-20	58% Brainstem	
3,06	-4	-20	-12							

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 34: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(ES – EK) – (NS – NK)] und dem Schwellen-Modulationsmaß, (N = 32)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
						x	y	z	HOC / HOS	JHA
Basalganglien rechts	pos	1	129	0,04	3,62	22	-6	8	21% Right Putamen	
					2,91	32	-16	14		
					2,68	32	-16	4	46% Right Putamen	
Mittelhirn ^c	pos	1	99	0,03	3,43	6	-22	-4		
					3,41	6	-16	-4	26% Right Thalamus	
					3,31	-4	-14	-6		
					3,08	-4	-20	-8		
					2,63	-8	-20	-6		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas;

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

^c Analyse ohne Ausreißer

Tabelle 35: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(ES – EK) – (NS – NK)] und dem Affekt-Modulationsmaß, (N = 18)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b				
						x	y	z	HOC / HOS	JHA			
anteriorer zingulärer Kortex	neg	1	188	0,02	3,58	0	48	-8	49% Paracingulate Gyrus, 33% Frontal Medial Cortex				
					3,39	2	50	10	72% Paracingulate Gyrus				
					3,32	-4	48	2	72% Paracingulate Gyrus, 22% Cingulate Gyrus, anterior				
					3,12	4	50	4	78% Paracingulate Gyrus				
					3,12	0	48	4	53% Paracingulate Gyrus, 24% Cingulate Gyrus, anterior				
					2,98	6	52	-2	63% Paracingulate Gyrus				
Basalganglien links	neg	1	267	< 0,01	3,87	-18	14	4					
					3,50	-16	12	-4	58% Left Putamen				
					2	110	0,04	3,63	-28	-12	12	51% Left Putamen	
					3,20	-20	-2	4	70% Left Pallidum				
					3,08	-24	-10	2	76% Left Pallidum				
					3,07	-18	0	10					
Mittelhirn	neg	1	109	0,02	3,45	-6	-10	-10					
					3,29	4	-8	-12		33% Mamillary Body			
					3,17	-4	-14	-10					
					3,08	-12	-10	-10					
					3,04	8	-14	-8					
					3,03	-2	-20	-10					

Tabelle 35: Fortsetzung

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
						x	y	z	HOC / HOS	JHA
präfrontaler Kortex	neg	1	235	0,03	3,58	0	48	-8	49% Paracingulate Gyrus, 33% Frontal Medial Cortex	
					3,39	2	50	10	72% Paracingulate Gyrus	
					3,32	-4	48	2	72% Paracingulate Gyrus, 22% Cingulate Gyrus, anterior	
					3,12	4	50	4	78% Paracingulate Gyrus	
					3,12	0	48	4	53% Paracingulate Gyrus, 24% Cingulate Gyrus, anterior	
					2,99	8	54	2	56% Paracingulate Gyrus, 24% Frontal Pole	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 36: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(ES – EK) – (NS – NK)] und dem Intensitäts-Modulationsmaß, (N = 18)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
						x	y	z		JHA	
anteriorer zingulärer Kortex	pos	1	256	< 0,01	3,48	2	34	34	74% Paracingulate Gyrus		
					3,35	10	30	32	46% Paracingulate Gyrus		
					3,31	6	26	30	49% Cingulate Gyrus, anterior, 29% Paracingulate Gyrus		
					3,15	6	42	22	63% Paracingulate Gyrus, 23% Cingulate Gyrus, anterior		
					3,12	6	34	20	71% Cingulate Gyrus, anterior		
				3,08	12	24	38	23% Paracingulate Gyrus			
Amygdala rechts	pos	1	141	< 0,01	3,21	34	-4	-12	88% Right Pallidum	30% Amygdala superficial R, 26% Amygdala centromedial R, 53% Amygdala centromedial R, 34% Amygdala superficial R, 34% Amygdala laterobasal R, 22% Hippocampus cornu ammonis R	
					3,02	22	-8	-4			
					2,73	24	-10	-8			
					2,69	26	-2	-6			64% Right Putamen
Amygdala links	neg	1	135	< 0,01	3,60	-24	-8	-14	93% Left Amygdala	64% Amygdala laterobasal L, 26% Amygdala superficial L, 24% Amygdala centromedial L	
					3,12	-32	-8	-20	23% Left Hippocampus	47% Amygdala laterobasal L, 43% Hippocampus cornu ammonis L	
					2,94	-32	-4	-20	48% Left Amygdala	53% Amygdala laterobasal L	
					2,80	-24	-2	-22	89% Left Amygdala	58% Amygdala laterobasal L	
					2,79	-22	-6	-22	63% Left Amygdala, 33% Left Hippocampus	90% Amygdala laterobasal L, 26% Hippocampus cornu ammonis L, 26% Amygdala superficial L	
Basalganglien links	pos	1	108	0,04	3,15	-28	2	2	98% Left Putamen		
					2,97	-22	8	-2	100% Left Putamen		
					2,73	-28	2	8	84% Left Putamen		
					2,40	-28	2	-8	48% Left Putamen		
					2,40	-28	6	-12			

Tabelle 36: Fortsetzung

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b			
						x	y	z		JHA			
Basalganglien rechts	pos	1	120	0,04	3,53	28	22	-6	27% Insular Cortex, 21% Frontal Orbital Cortex				
					3,48	26	24	0					
					3,46	16	16	-8	58% Right Putamen				
					3,42	22	26	4					
					2	110	< 0,05 (0,045)	3,21	34	-4	-12		
					3,19			22	-8	0	98% Right Pallidum		
3,02	22	-8	-4	88% Right Pallidum	30% Amygdala superficial R, 26% Amygdala centromedial R								
			2,73	24	-10	-8		53% Amygdala centromedial R, 34% Amygdala superficial R, 34% Amygdala laterobasal R, 22% Hippocampus cornu ammonis R					
			2,69	26	-2	-6	64% Right Putamen	27% Amygdala superficial R					
Insula links	neg	1	114	0,03	3,43	-28	16	16					
					3,27	-30	24	10	34% Frontal Operculum Cortex				
					2,63	-28	24	2	24% Insular Cortex				

Tabelle 36: Fortsetzung

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b				
						x	y	z		JHA				
präfrontaler Kortex	pos	1	309	< 0,01	4,34	32	32	-2	22% Frontal Orbital Cortex					
					4,13	30	26	-4	34% Frontal Orbital Cortex					
					3,32	28	38	6						
					2,79	28	48	-4						
	neg	1	1303	< 0,01	3,97	42	16	6	56% Frontal Operculum Cortex					
					3,74	32	14	-8	34% Insular Cortex					
					3,68	44	32	-4	23% Frontal Orbital Cortex					
					3,56	50	16	-6	26% Temporal Pole					
					3,56	50	28	8	25% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	51% Broca`s Area BA45 R				
					3,23	44	8	0	32% Central Opercular Cortex, 30% Insular Cortex					
					2	508	< 0,01	3,55	-30	16	18			
								3,46	-36	16	18			
			3,24	-32	24	10	49% Frontal Operculum Cortex							
			3,15	-18	42	22								
			3,07	-30	28	10								
			3,01	-36	18	24	24% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	23% Broca`s Area BA44 L						

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.3.4 Responder vs Nonresponder

Um zu testen, ob sich die Responder und die Nonresponder in der funktionellen Aktivierung während der Schmerzverarbeitung unterscheiden, wurde mit einem T-Test für ungepaarte Stichproben die neuronale Aktivierung in dem Kontrast Schmerz > Kälte und in den beiden Interaktionskontrasten zwischen den beiden Probandengruppen verglichen. Es wurden sowohl ROI-Analysen als auch Ganzkopfanalysen gerechnet. Für den Kontrast Schmerz > Kälte, der die neuronale Reaktion auf den Schmerzreiz widerspiegelt, wurden folgende Schmerz verarbeitende Strukturen als ROI gewählt: ACC, linke Insula, linker S1 und S2, linker Thalamus und PFC. Für die Interaktionskontraste wurden neben diesen Strukturen ebenfalls die potentiell an einer Schmerzmodulation beteiligten Strukturen (Amygdala, Basalganglien, Medulla und Mittelhirn) als ROI definiert. Weder die ROI-Analysen noch die Ganzkopfanalyse zeigten signifikante Aktivierungsunterschiede in den Kontrasten. Die Responder und Nonresponder unterscheiden sich demnach nicht in der funktionellen Aktivierung während der Schmerzstimulation oder der Schmerzmodulation.

Die getrennte Auswertung für die beiden Probandengruppen zeigte bei den Respondern Aktivierungen während der Schmerzstimulation (Kontrast: (ES + NS) – (EK + NK)) in den Schmerz verarbeitenden Strukturen (siehe Tabelle 37), während in der Gruppe der Nonresponder keine Aktivierungen für diesen Kontrast festgestellt werden konnten.

Sowohl die Responder als auch die Nonresponder zeigten in den ROI-Analysen erhöhte Aktivierungen während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation während der erotischen Bilder (Interaktionskontrast: (NS – NK) – (ES – EK)). Einen Überblick geben die Tabellen 38 und 39.

Bei den Respondern zeigten die ROI-Analysen stärkere Aktivierungen im ACC, PFC und in der Medulla während der Schmerzstimulation bei den neutralen Bildern. Die stärkere Aktivierung in einem Cluster, das in den Basalganglien identifiziert wurde, ist nach der α -Korrektur für bilaterales Testen ($\alpha = 0,025$) jedoch zufällig. Die Aktivierungsmaxima des Clusters, das im ACC identifiziert wurde, liegen nach Angaben des HOC im ACC und im parazingulären Kortex. Die Peak-Voxel der Cluster im PFC liegen gemäß der Wahrscheinlichkeitsangaben des HOC u. a. im mittleren frontalen Kortex.

Die Gruppe der Nonresponder zeigte stärkere Aktivierungen bei der Schmerzstimulation unter den neutralen Bildern im ACC, in der linken Insula, im linken S2, im PFC und in den rechten Basalganglien. Die Peak-Voxel des Clusters, das im ACC identifiziert wurde, liegen sowohl im ACC als auch in motorischen Kortexarealen. Im PFC wurden zwei Cluster identifiziert,

deren Maxima u. a. im mittleren frontalen Gyrus und im Frontalpol liegen. Die Peak-Voxel des Clusters in den Basalganglien liegen v. a. im rechten Putamen.

Weder für die Responder noch für die Nonresponder gab es eine Interaktion in Form einer erhöhten Aktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der positiven Bilder (Kontrast: $(ES - EK) - (NS - NK)$).

Tabelle 37: Ergebnisse der Roi-Analysen zum Kontrast Schmerz - Kälte für die Responder

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c					
					x	y	z		JHA					
anteriorer zingulärer Kortex	1	1253	< 0,01	4,15	4	26	36	60% Paracingulate Gyrus, 36% Cingulate Gyrus, anterior						
				3,70	0	34	18	75% Cingulate Gyrus, anterior						
				3,62	0	24	26	81% Cingulate Gyrus, anterior						
				3,44	2	20	26	96% Cingulate Gyrus, anterior						
				3,38	-2	22	44	72% Paracingulate Gyrus						
				3,27	10	26	28	37% Cingulate Gyrus, anterior, 28% Paracingulate Gyrus						
Insula links	1	178	< 0,01	3,52	-38	-10	0	63% Insular Cortex	46% Primary auditory cortex TE1.1 L, 29% S2 OP2 L					
				3,46	-38	-18	12	54% Insular Cortex						
				2,95	-34	-28	14	34% Heschl's Gyrus						
	2	110	0,04	3,16	-44	6	2	62% Central Opercular Cortex	20% Broca's Area BA44 L					
				2,86	-46	10	0	38% Frontal Operculum Cortex, 20% Central Opercular Cortex						
				2,65	-38	0	10	42% Insular Cortex, 31% Central Opercular Cortex						
				2,55	-46	16	-8							
				2,46	-36	18	0	51% Insular Cortex						
				S2 links	1	163	0,02	3,52		-38	-10	0	63% Insular Cortex	57% Primary auditory cortex TE1.1 L
							3,46	-38		-18	12	54% Insular Cortex		
			3,07	-34	-30	12	20% Heschl's Gyrus							
Thalamus links	1	355	< 0,01	3,97	-14	-26	16	68% Left Thalamus						
				3,40	-10	-4	14	42% Left Thalamus, 30% Left Caudate						
				3,35	-12	-14	18	62% Left Thalamus						
				3,34	-10	-10	18	44% Left Thalamus						
				3,10	-4	-14	18	26% Left Thalamus						
				2,92	2	-4	10	35% Right Thalamus						

Tabelle 37: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c			
					x	y	z	HOC / HOS	JHA		
präfrontaler Kortex	1	545	< 0,01	3,81	4	26	38	65% Paracingulate Gyrus, 25% ACC			
				3,72	0	54	32			29% Superior Frontal Gyrus	
				3,72	2	52	42			28% Superior Frontal Gyrus	
				3,69	0	26	36			61% Paracingulate Gyrus	
				3,57	0	34	38			58% Paracingulate Gyrus	
				3,38	-2	22	44			72% Paracingulate Gyrus	
	2	509	< 0,01	3,67	60	14	6	28% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	52% Broca's Area BA44 R		
				3,38	52	20	-10				
				3,34	56	14	0			33% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	36% Broca's Area BA44 R
				3,22	46	12	-14			58% Temporal Pole	
				3,17	44	20	-16			31% Frontal Orbital Cortex, 25% Temporal Pole	
	3	432	< 0,01	4,13	28	64	18	52% Frontal Pole			
				3,92	38	58	12			80% Frontal Pole	
				3,35	42	50	2			81% Frontal Pole	
3,18				34	54	26	70% Frontal Pole				
2,89				34	46	30	84% Frontal Pole				
2,76	24	70	8	53% Frontal Pole							

^a S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 38: Ergebnisse der Roi-Analysen zum Kontrast [(NS – NK) – (ES – EK)] für die Responder

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b JHA
					x	y	z		
anteriorer zingulärer Kortex	1	315	< 0,01	4,93	6	52	-2	63% Paracingulate Gyrus	
				3,57	-10	46	-6	39% Paracingulate Gyrus	
				3,48	0	42	0	65% Cingulate Gyrus, anterior, 22% Paracingulate Gyrus	
				3,43	-12	36	-6		
				2,67	10	40	0	32% Cingulate Gyrus, anterior	
				2,46	16	40	-4		
Basalganglien rechts	1	148	0,03	4,62	12	26	-4		
				4,28	8	12	-6	88% Right Accumbens	
				2,79	16	12	-16	72% Frontal Orbital Cortex	
				2,72	20	16	-14		
				2,65	6	22	6		
Medulla	1	52	0,02	3,80	6	-42	-46	98% Hirnstamm	
				3,59	8	-46	-46	50% Hirnstamm	
				2,83	0	-36	-48	100% Hirnstamm	
präfrontaler Kortex	1	802	< 0,01	4,00	46	22	38	52% Middle Frontal Gyrus	
				3,99	52	6	34	58% Precentral Gyrus	
				3,92	44	14	22	35% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	
				3,75	52	22	18	25% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	
				3,73	48	24	32	45% Middle Frontal Gyrus	
	3,63	32	34	40	46% Middle Frontal Gyrus				
	2	316	0,01	4,93	6	52	-2	63% Paracingulate Gyrus	
				3,77	-12	46	-8	25% Frontal Medial Cortex	
				3,43	-12	36	-6		
				3,32	-16	32	-12		
3,32				2	42	0	66% Cingulate Gyrus, anterior, 26% Paracingulate Gyrus		
3,05	16	40	-6						

^a C = Cluster;^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 39: Ergebnisse der Roi-Analysen zum Kontrast [(NS – NK) – (ES – EK)] für die Nonresponder

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c	
					x	y	z		JHA	
anteriorer zingulärer Kortex	1	427	< 0,01	4,06	0	-4	50	58% Supplementary Motor Cortex	22% Premotor Cortex BA6 L	
				3,77	-8	-18	44	33% Cingulate Gyrus, posterior, 32% Precentral Gyrus		
				3,65	-10	4	48	49% Supplementary Motor Cortex		37% Premotor Cortex BA6 L
				3,61	8	8	42	41% Cingulate Gyrus, anterior, 22% Paracingulate Gyrus		26% Premotor Cortex BA6 L
				3,37	-2	-4	40	88% Cingulate Gyrus, anterior		
				3,25	-4	6	54	63% Supplementary Motor Cortex		67% Premotor Cortex BA6 L
Basalganglien rechts	1	235	< 0,01	3,74	10	18	-6	71% Right Accumbens		
				3,50	20	0	16			
				3,39	16	10	-4	74% Right Putamen		
				3,39	24	10	-14	29% Frontal Orbital Cortex		
				3,08	22	12	-2	100% Right Putamen		
				3,07	14	10	-10	65% Right Putamen		
Insula links	1	427	< 0,01	4,44	-32	16	12	52% Frontal Operculum Cortex		
				4,37	-34	22	10	56% Frontal Operculum Cortex		
				3,27	-30	16	-14	38% Frontal Orbital Cortex, 32% Insular Cortex		
				3,03	-32	16	-4	37% Insular Cortex		
				2,72	-38	18	0	48% Insular Cortex, 23% Frontal Operculum Cortex		
S2 links	1	347	< 0,01	3,96	-60	-18	12	44% Central Opercular Cortex, 22% Planum Temporale	33% S2 OP1 L, 28% S2 OP4 L	
				3,46	-58	-24	14	30% Parietal Operculum Cortex, 28% Central Opercular Cortex, 23% Planum Temporale	36% S2 OP1 L	
				3,43	-64	-6	0	27% Superior Temporal Gyrus, anterior		
				3,39	-54	-24	24		49% S2 OP1 L	
				3,25	-64	-24	8	39% Planum Temporale, 38% Superior Temporal Gyrus, posterior		
				3,23	-64	-28	16	30% Planum Temporale, 24% Parietal Operculum Cortex	34% S2 OP1 L	

Tabelle 39: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA
					x	y	z		
präfrontaler Kortex	1	1777	< 0,01	4,57	54	10	4	31% Precentral Gyrus, 30% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	36% Broca's Area BA44 R
				4,53	52	18	24	57% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	46% Broca's Area BA44 R, 28% Broca's Area BA45 R
				4,47	44	34	-2		
				4,03	28	6	56	26% Middle Frontal Gyrus, 24% Superior Frontal Gyrus	
				3,92	28	10	56	32% Middle Frontal Gyrus, 25% Superior Frontal Gyrus	
				3,74	60	4	22	49% Precentral Gyrus	
				2	1706	< 0,01	4,42	-34	20
4,36	-42	30	28	51% Middle Frontal Gyrus					
4,16	-22	60	24	79% Frontal Pole					
4,12	-14	54	26	46% Frontal Pole					
3,85	-22	56	26	89% Frontal Pole					
			3,73	-26	12	-10			

^a S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.4 fMRT-Studie 2: Schmerzmodulation durch negative Emotionen

Diese Studie untersuchte die Schmerzmodulation durch die Präsentation negativ-valenter Bilder in einem zweifaktoriellen Cross-Over-Design, in dem jeder Proband sowohl Schmerz als auch Kälte während der Präsentation von neutralen und negativen Bildern erlebte.

3.4.1 Emotionsinduktion

Elektrodermale Reaktion (EDA). Während der Emotionsinduktion durch die negativ-valenten Bilder war die Baseline-korrigierte EDA etwas erhöht im Vergleich zu der Baseline-korrigierten EDA während der Betrachtung der neutralen Bilder (siehe Tabelle 40). Der Effekt fällt allerdings nur gering aus.

Tabelle 40 : Baseline-korrigierte Elektrodermale Reaktion (EDA) bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

Bild-abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
	Neutral		Negativ			η^2	df	F	p
N-Neg	0,18	0,46	0,25	0,75	13				
Neg-N	0,13	0,30	0,52	0,64	15	0,112	26	3,272	0,082
Gesamt	0,15	0,38	0,39	0,69	28				

^a N- Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;

Neg -N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Emotionsratings. Tabelle 41 gibt einen Überblick über die Befunde. Das ALM zeigte zum Teil starke Einflüsse der Emotionsinduktion durch die schmerzassoziierten Bilder. Besonders Ekel, aber auch Mitleid und Ärger nahmen stark zu. Die Probanden erlebten zudem mehr Angst, Trauer und eine stärkere subjektive Erregung (SAM) bei der Betrachtung der schmerzassoziierten Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern. Freude und Valenz (SAM) hingegen nahmen bei den negativ-valenten Bildern ab. Die sexuelle Erregung zeigte sich unverändert.

Tabelle 41: Emotionseinschätzungen in fMRT-Studie 2 bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

Emotions- rating	Bild- abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Negativ			η^2	df	F	p
Angst	N-Neg	0,56	0,63	2,81	1,83	16				
	Neg -N	0,19	0,40	1,31	1,78	16	0,480	30	27,684	< 0,001
	Gesamt	0,38	0,55	2,06	1,93	32				
Freude	N- Neg	2,31	1,62	0,63	1,02	16				
	Neg -N	2,31	1,99	0,38	0,72	16	0,497	30	29,647	< 0,001
	Gesamt	2,31	1,79	0,50	0,88	32				
Ärger	N- Neg	0,63	0,81	4,25	2,18	16				
	Neg -N	0,69	0,79	3,31	2,02	16	0,713	30	74,701	< 0,001
	Gesamt	0,66	0,79	3,78	2,12	32				
Mitleid	N- Neg	1,20	1,42	5,67	1,35	15				
	Neg -N	1,13	1,45	5,44	1,97	16	0,794	29	111,518	< 0,001
	Gesamt	1,16	1,42	5,55	1,67	31				
Trauer	N- Neg	1,38	1,63	4,63	1,78	16				
	Neg -N	0,56	1,31	4,06	2,38	16	0,645	30	54,403	< 0,001
	Gesamt	0,97	1,51	4,34	2,09	32				
Ekel	N- Neg	0,81	1,52	6,06	1,81	16				
	Neg -N	0,31	0,79	6,06	1,91	16	0,896	30	259,286	< 0,001
	Gesamt	0,56	1,22	6,06	1,83	32				
Sexuelle Erregung	N- Neg	0,25	0,58	0,13	0,34	16				
	Neg -N	0,06	0,25	0,00	0,00	16	0,040	30	1,262	0,270
	Gesamt	0,16	0,45	0,06	0,25	32				
Valenz	N- Neg	3,94	1,77	2,19	1,68	16				
	Neg -N	4,75	1,34	3,25	1,53	16	0,530	30	33,800	< 0,001
	Gesamt	4,34	1,60	2,72	1,67	32				
Erregung	N- Neg	3,13	1,96	4,44	1,63	16				
	Neg -N	2,00	1,59	4,81	2,07	16	0,520	30	32,443	< 0,001
	Gesamt	2,56	1,85	4,63	1,84	32				

^a N- Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;
 Neg -N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Funktionelle Daten. Die neuronale Reaktion auf die Emotionsinduktion wurde durch den Vergleich der negativen mit den neutralen Experimentalbedingungen bestimmt (Kontrast: $((HS + HK) - (NS + NK))$). Es wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, Insula, visueller Kortex, PFC, Amygdala. Die ROI-Analyse für den visuellen Kortex zeigte ein signifikantes Cluster, dessen Aktivierungsmaxima v. a. im occipitalen fusiformen Gyrus liegen (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast negativ - neutral: [(HS + HK) – (NS + NK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC	JHA
VC	1	270	0,03	3,60	-30	-78	-10	51%	Occipital Fusiform Gyrus
				3,51	-32	-78	-16	62%	Occipital Fusiform Gyrus
				3,37	-42	-58	-14	42%	Temporal Occipital Fusiform Gyrus
				3,08	-30	-62	-14	32%	Temporal Occipital Fusiform Gyrus, 25% Occipital Fusiform Gyrus
				3,08	-32	-70	-14	52%	Occipital Fusiform Gyrus
				3,07	-46	-72	-8	80%	Lateral Occipital Cortex, inferior

^a VC = visueller Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC = Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas, JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.4.2 Schmerzinduktion

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Die mittlere Schmerzschwelle der Probanden lag bei 28,4 Sekunden. Von den 32 Probanden ließen 13 Probanden (Nonresponder) ihre Hand während der gesamten Darbietung der neutralen und negativ-valenten Bilder auf der Auflagefläche. Vier Probanden nahmen ihre Hand bei den schmerzassoziierten Bildern von der Auflagefläche, nicht jedoch bei den neutralen Bildern. Zwei Probanden nahmen ihre Hand bei den neutralen Bildern von der Auflagefläche, jedoch nicht bei den schmerzassoziierten Bildern. Insgesamt 13 Probanden (Responder) nahmen ihre Hand jeweils vor Ablauf der beiden Bildpräsentationen von der Kältefläche. Die mittlere Schmerztoleranz der Responder lag bei 119,4 Sekunden. Auf einer Skala von 0 bis 10 gaben die Nonresponder im Mittel eine Schmerzintensität von 6,1 und einen Schmerzaffekt von 5,8 an.

Funktionelle MRT-Daten. Die neuronale Reaktion auf die Schmerzinduktion wurde durch den Vergleich der Schmerzinduktionen mit den Kälteinduktionen bestimmt. Für diesen Kontrast ((HS + NS) – (HK + NK)) wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, linke Insula, S1 und S2 links, Thalamus links, PFC. Einen Überblick über die Befunde gibt Tabelle 43. Eine stärkere Aktivierung bei der Schmerzstimulation im Vergleich zu der Kältestimulation trat im ACC, im PFC, in der linken Insula und im linken S2 auf. Die Peak-Voxel der Cluster, die in den ROI-Analysen für die linke Insula und den linken S2 identifiziert wurden, überschneiden sich teilweise. Das Cluster in der linken Insula beinhaltet jedoch mehr Peak-Voxel, die nach dem HOC in der Insula liegen, als das Cluster im linken S2, während letzteres entsprechend dem JHA mehr Peak-Voxel aufweist, die im S2 liegen. Das Cluster, das im PFC identifiziert wurde, umfasst Peak-Voxel v.a. im parazingulären Kortex und im Frontalpol.

Tabelle 43: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast Schmerz - Kälte: [(HS + NS) – (HK + NK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA
					x	y	z		
anteriorer zingulärer Kortex	1	1485	< 0,01	4,69	0	20	28	87% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,51	0	32	26	44% Cingulate Gyrus, anterior, 36% Paracingulate Gyrus	
				4,25	-6	18	30	46% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,14	0	26	20	85% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,12	4	16	34	85% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,45	-2	44	10	56% Cingulate Gyrus, anterior, 38% Paracingulate Gyrus	
Insula links	1	433	< 0,01	3,67	-42	2	-4	68% Insular Cortex	33% S2 OP3 L
				3,64	-42	-14	12	44% Central Opercular Cortex	
				3,62	-46	6	-6		
				3,48	-42	-8	2	60% Insular Cortex	
				2,87	-34	-18	6	40% Insular Cortex	
				2,80	-44	16	-4	32% Frontal Operculum Cortex	
S2 links	1	368	< 0,01	3,64	-42	-14	12	44% Central Opercular Cortex	33% S2 OP3 L 41% S2 OP4 L, 34% Primary auditory Cortex TE1.2 L
				3,51	-56	-6	8	63% Central Opercular Cortex	
				3,48	-42	-8	2	60% Insular Cortex	
				3,46	-52	-4	8	69% Central Opercular Cortex	
				2,96	-60	2	6	50% Precentral Gyrus	
				2,80	-44	-2	2	39% Insular Cortex	
prä-frontaler Kortex	1	1283	< 0,01	4,10	20	38	34	27% Frontal Pole	21% Premotor Cortex BA6 R
				3,64	2	20	50	28% Paracingulate Gyrus, 24% Superior Frontal Gyrus	
				3,40	30	30	38	38% Middle Frontal Gyrus	
				3,37	6	36	32	66% Paracingulate Gyrus	
				3,27	10	36	32	40% Paracingulate Gyrus	
				3,18	14	46	36	39% Frontal Pole	

^a S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.4.3 Schmerzmodulation

Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Einen Überblick über die Daten gibt Tabelle 44. Im Mittel zogen die Probanden ihre Hand bei der Betrachtung der schmerzassoziierten Bilder eher von dem Schmerzreiz als bei den neutralen Bildern. Auch die Schmerzschwelle war bei den schmerzassoziierten Bildern etwas geringer als bei den neutralen Bildern. Die statistischen Analysen zeigen jedoch, dass die Emotionsinduktion durch die negativen Bilder keinen modulierenden Einfluss auf die verschiedenen Schmerzmaße ausübte.

Tabelle 44: Modulation der Schmerzmaße bei der Präsentation von neutralen und negativen Bildern

	Bild-abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)				N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		Neutral		Negativ			η^2	df	F	p(1-seitig)
Toleranz	N-Neg	157,9	138,0	125,4	97,7	7				
	Neg-N	93,4	86,9	93,3	83,2	6	0,092	11	1,109	0,158
	Gesamt	128,1	117,4	110,6	89,1	13				
Schwelle	N-Neg	21,4	10,0	23,0	19,4	16				
	Neg-N	39,1	45,8	30,0	33,5	16	0,037	30	1,150	0,146
	Gesamt	30,3	33,8	26,5	27,1	32				
Intensität	N-Neg	6,0	1,3	6,2	2,6	6				
	Neg-N	5,9	3,0	6,3	2,1	7	0,021	11	0,231	0,320
	Gesamt	5,9	2,3	6,2	2,2	13				
Affekt	N-Neg	5,5	2,5	6,3	2,4	6				
	Neg-N	5,4	2,8	5,9	2,3	7	0,144	11	1,853	0,101
	Gesamt	5,5	2,6	6,1	2,3	13				

^a N- Neg: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang negative Bilder;

Neg -N: 1. Durchgang negative Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Funktionelle MRT-Daten. Für die Interaktionen (NS – NK) – (HS – HK) und (HS – HK) – (NS – NK) wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, Insula rechts und links, S1 und S2 links, Thalamus links, Amygdala links und rechts, PFC, Basalganglien, Mittelhirn und Medulla. Tabellen 45 und 46 zeigen die Befunde.

Eine erhöhte Aktivierung während der Schmerzstimulation bei Betrachtung der neutralen Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation bei den negativ-valenten Bildern (Kontrast:

(NS – NK) – (HS – HK)) zeigte sich im ACC, der linken Insula, im PFC und in den Basalganglien (siehe Abbildung 15). Die Peak-Voxel des Clusters im ACC liegen gemäß der Angaben des HOC jedoch nur mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 20%) im ACC. Auch die Aktivierungsmaxima des ersten Clusters in den linken Basalganglien lassen sich nur mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 20%) den Basalganglien zuordnen. Die Aktivierung in dem zweiten Cluster in den linken Basalganglien wird nach der α -Korrektur für bilaterales Testen nicht signifikant. Das Cluster in den rechten Basalganglien umfasst u.a. zwei Peak-Voxel, die nach Angaben des HOC mit hoher Wahrscheinlichkeit im Nucleus Caudatus liegen. Im PFC wurden zwei signifikante Cluster identifiziert, von denen das erste Cluster Peak-Voxel im frontalen orbitalen Kortex und das zweite Cluster Peak-Voxel im Frontalpol aufweist.

Eine erhöhte Aktivierung während der Schmerzstimulation bei Betrachtung der negativen Bilder ((HS – HK) – (NS – NK)) zeigte sich in den ROI-Analysen für die linke Insula und den PFC (siehe Abbildung 15). Das Cluster in der Insula beinhaltet sowohl Peak-Voxel, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Insula liegen, aber auch Voxel, die sehr wahrscheinlich im frontalen orbitalen Kortex lokalisiert sind. Auch das Cluster im PFC weist je einen Peak-Voxel in der Insula und einen im frontalen orbitalen Kortex auf. Andere Peak-Voxel dieses Clusters lassen sich nicht eindeutig bestimmten Strukturen zuordnen.

Um explorativ nach Aktivierungen zu suchen, wurden zusätzlich Ganzkopfanalysen für die Interaktionseffekte durchgeführt. In sieben Clustern zeigte sich eine stärkere Aktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation während der Betrachtung der negativ-valenten Bilder (Kontrast: (NS – NK) – (HS – HK)). Die Ergebnisse dieser Ganzkopfanalyse sind in Tabelle 47 aufgeführt. Die Peak-Voxel zweier dieser Cluster (Cluster Nr. 3 und 6) liegen entsprechend der Angaben des MNI im linken bzw. rechten Cerebellum. Alle anderen Cluster lassen sich weniger eindeutig bestimmten Strukturen zuordnen. Das erste Cluster umfasst u.a. zwei Peak-Voxel im frontalen orbitalen Kortex. Das zweite Cluster enthält Peak-Voxel im mittleren temporalen Gyrus, aber auch im lateralen occipitalen Kortex und im supramarginalen Gyrus. Bei zwei weiteren Clustern (Cluster Nr. 4 und 7) lässt sich jeweils ein Peak-Voxel im posterioren zingulären Kortex lokalisieren, während sich die anderen Peak-Voxel dieser Cluster keiner Struktur mit einer Wahrscheinlichkeit von über 20% zuordnen lassen. Das fünfte Cluster beinhaltet Peak-Voxel, die vermutlich im mittleren temporalen Gyrus, im Planum polare und im insulären Kortex liegen.

Eine erhöhte Aktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der negativ-valenten Bilder (Kontrast: (HS – HK) – (NS – NK)) zeigte sich in einem Cluster, das u.a.

jeweils einen Peak-Voxel in der linken Insula und im frontalen orbitalen Kortex beinhaltet. Diese Voxel wurden auch in den signifikanten Clustern der ROI-Analysen zu diesem Kontrast als Peak-Voxel identifiziert. Tabelle 48 zeigt die Befunde.

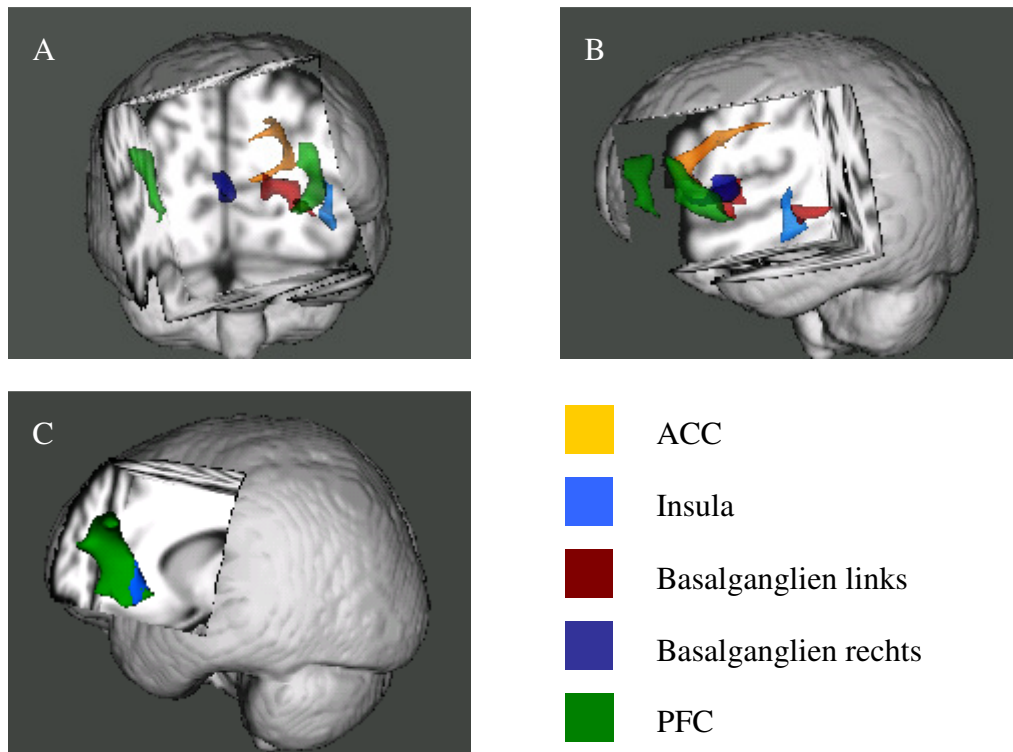


Abbildung 16: A und B: Ergebnisse des Kontrasts (NS - NK) - (HS - HK), A: koronarer Schnitt, B: sagittaler Schnitt der linken Hemisphäre. C: Ergebnisse des Kontrasts (HS - HK) - (NS - NK), sagittaler Schnitt der linken Hemisphäre. Die Abkürzungen stehen für ACC = anteriorer zingulärer Cortex, PFC = präfrontaler Kortex. Die Abbildungen wurden mit dem Programm FSL-View erstellt.

Tabelle 45: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast: [(NS – NK) – (HS – HK)]

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
					x	y	z		JHA
anteriorer zingulärer Kortex	1	330	< 0,01	4,98	-4	26	0		
				3,91	-14	10	30		
				3,85	-14	20	26		
				3,66	-16	32	14		
				3,56	-16	42	10		
				3,36	-16	40	2		
Basal- ganglien links	1	318	< 0,01	4,28	-8	22	0		
				4,18	-4	20	0		
				4,08	-22	18	-12		
				4,03	-18	24	-4		
				3,96	-18	18	-12		
	3,67	-22	22	-10					
	2	163	0,03	4,63	-28	-20	-4		
				3,61	-26	-10	-2	59% Left Pallidum, 33% Left Putamen	
				3,19	-34	-10	-8		
				3,16	-36	-10	-12		
2,67				-34	-26	0			
Basal- ganglien rechts	1	263	< 0,01	3,70	6	6	-6	41% Right Accumbens, 37% Right Cerebral Cortex	
				3,45	14	8	4		
				3,40	10	10	8	93% Right Caudate	
				3,21	8	12	0	88% Right Caudate	
				3,03	14	22	-8		
				3,00	12	0	-2	42% Right Pallidum	
Insula links	1	186	0,01	4,03	-42	0	-20	61% Planum Polare	
				3,99	-38	-2	4	64% Insular Cortex	
				3,80	-38	-8	-12	29% Insular Cortex	
				2,84	-34	-10	-4		
				2,84	-38	-2	-8	62% Insular Cortex	

Tabelle 45: Fortsetzung

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
					x	y	z		JHA	
prä- frontaler Kortex	1	389	< 0,01	4,90	-26	38	-2	35% Frontal Orbital Cortex 30% Frontal Orbital Cortex 42% Frontal Orbital Cortex		
				4,77	-24	24	-14			
				4,57	-22	18	-16			
				3,97	-24	28	-8			
				3,96	-18	18	-12			
				3,93	-28	30	-14			
	2	352	0,02	4,03	48	48	6	77% Frontal Pole	25% Broca´s Area BA45 R 43% Broca´s Area BA45 R	
				3,22	52	40	8	66% Frontal Pole		
				3,20	40	32	-20	35% Frontal Orbital Cortex, 26% Frontal Pole		
				3,17	42	40	-14	55% Frontal Pole		
				3,11	54	38	12	46% Frontal Pole		
				2,88	46	44	-14	85% Frontal Pole		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 46: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast: [(HS – HK) – (NS – NK)]

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
Insula links	1	222	< 0,01	3,83	-34	22	0	56% Insular Cortex	
				3,76	-36	28	4	30% Frontal Operculum Cortex	
				3,66	-36	26	-6	70% Frontal Orbital Cortex	
				3,62	-38	14	-8	87% Insular Cortex	
				2,96	-36	20	-16	72% Frontal Orbital Cortex	
prä- frontaler Kortex	1	849	< 0,01	3,83	-34	22	0	56% Insular Cortex	
				3,83	-36	28	10		
				3,77	-36	30	4		
				3,74	-36	28	-6	58% Frontal Orbital Cortex	
				3,52	-30	14	-6		
		3,45	-52	28	20	49% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, 21% Middle Frontal Gyrus	74% Broca's Area BA45 L		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 47: Ergebnisse der Ganzkopfanalysen für den Interaktionskontrast: [(NS – NK) – (HS – HK)]

C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
				x	y	z		JHA
1	2078	< 0,01	4,98	-4	26	0		
			4,90	-26	38	-2		
			4,77	-24	24	-14	35% Frontal Orbital Cortex	
			4,57	-22	18	-16	30% Frontal Orbital Cortex	
			4,15	-2	4	-8		
			4,08	-30	-14	10	36% Left Putamen	
2	1814	< 0,01	5,16	-52	-46	-2	22% Middle Temporal Gyrus, temporooccipital	
			4,12	-40	-66	16	34% Lateral Occipital Cortex, superior, 20% Lateral Occipital Cortex, inferior	
			3,96	-20	-76	22	21% Cuneal Cortex	
			3,73	-54	-44	32	45% Supramarginal Gyrus, posterior	
			3,73	-40	-44	24		
			3,71	-22	-84	12		
3	1076	< 0,01	4,76	-16	-62	-32		MNI: 100% Cerebellum
			4,53	-26	-82	-36		MNI: 96% Cerebellum
			4,46	-44	-60	-42		MNI: 100% Cerebellum
			4,36	-16	-68	-34		MNI: 100% Cerebellum
			4,18	-26	-58	-34		MNI: 100% Cerebellum
			4,08	-42	-60	-36		MNI: 100% Cerebellum
4	893	< 0,01	4,55	20	-28	30		
			4,02	24	10	38		
			3,99	32	-40	8		
			3,89	12	-28	30		
			3,85	10	-22	26		
			3,53	8	-40	32	40% Cingulate Gyrus, posterior	
5	834	< 0,01	4,72	-54	-22	-14	30% Middle Temporal Gyrus, posterior	
			4,63	-28	-20	-4		
			4,56	-44	0	-20	46% Planum Polare	
			4,04	-46	-30	-10		
			3,99	-38	-2	4	64% Insular Cortex	
			3,85	-44	-14	-20		

Tabelle 47: Fortsetzung

C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
				x	y	z		JHA	
6	578	< 0,01	4,14	14	-52	-28		MNI: 100% Cerebellum	
			4,02	16	-68	-34		MNI: 100% Cerebellum	
			4,00	16	-66	-30		MNI: 100% Cerebellum	
			3,90	32	-46	-36		MNI: 100% Cerebellum	
			3,73	18	-58	-32		MNI: 100% Cerebellum	
			3,71	20	-62	-36		MNI: 100% Cerebellum	
7	423	0,03	4,12	-12	-20	34	61% Cingulate Gyrus, posterior		
			3,76	0	-28	22			
			3,47	-16	-16	36			
			3,39	-18	-12	34			
			3,34	6	-36	42			
			3,33	-8	-30	34			

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; MNI = Montreal Neurological Institute Standard Brain; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 48: Ergebnisse der Ganzkopfanalysen für den Interaktionskontrast: [(HS – HK) – (NS – NK)]

C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
				x	y	z		JHA	
1	892	< 0,01	3,83	-34	22	0	56% Insular Cortex		
			3,83	-36	28	10			
			3,77	-36	30	4			
			3,74	-36	28	-6		58% Frontal Orbital Cortex	
			3,62	-28	14	-8			
			3,45	-52	28	20		49% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, 21% Middle Frontal Gyrus	
							74% Broca's Areal BA45 L		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Zusammenhang der Schmerzmodulationsmaße mit neuronaler Aktivierung. Um zu testen, ob und wo neuronale Aktivität während der Schmerzmodulation durch negative Emotionen ((HS – HK) – (NS – NK)) mit den vier verschiedenen Schmerzmodulationsmaßen (negativ – neutral) für Toleranz, Schwelle, Affekt und Intensität korreliert, wurden ROI-Analysen für folgende Regionen berechnet: ACC, linke Insula, Amygdala, PFC, Basalganglien, Thalamus, Mittelhirn, Medulla sowie linker S1 und S2.

Um Aufschluss über die Art des Zusammenhangs zu erlangen, wurden die Daten mittels eines Scatterdiagramms visualisiert. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass die Korrelationen zum Teil durch die Werte einzelner Probanden verzerrt waren. Um potentiell falsch positive Korrelationen aufzudecken, wurden die entsprechenden Korrelationsanalysen ohne die Ausreißer in den Modulationsmaßen erneut berechnet. Berichtet werden im Folgenden nur die Befunde der Analysen ohne Ausreißer.

Die ROI-Analysen, die den Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität und dem **Modulationsmaß der Toleranz** untersuchten, zeigten signifikante Befunde (siehe Tabelle 49). Die Inspektion der Daten mittels Scatterdiagramme zeigte, dass die Korrelationen zum Teil vermutlich auf die Werte von zwei Probanden zurückzuführen sind, die als Ausreißer identifiziert wurden. Die Analysen wurden deshalb noch einmal ohne die Daten dieser Probanden durchgeführt. Ein Cluster, dessen Peak-Voxel im mittigen zingulären Cortex lokalisiert sind, wurde in der ROI-Analyse für den ACC identifiziert. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region ging mit einer Reduktion der Schmerztoleranz einher. Ein Cluster, das in der linken Insula gefunden wurde, umfasst Peak-Voxel, die dem insulären Kortex zugeordnet werden können. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region war mit einer reduzierten Schmerztoleranz assoziiert. Ein weiteres signifikantes Cluster wurde in der rechten Amygdala identifiziert. Eine erhöhte Aktivierung in dieser Region geht mit einer erhöhten Schmerztoleranz einher. Ein signifikantes Cluster im linken primären somatosensorischen Kortex weist Peak-Voxel auf, die sowohl im S1 als auch im primären motorischen Kortex lokalisiert sein können. Eine erhöhte Aktivierung in dieser Region ging mit einer Reduktion der Schmerztoleranz einher.

In keiner der ROI-Analysen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der **Modulation der Schwelle** und der neuronalen Aktivität während der Schmerzmodulation.

In den ROI-Analysen zeigten sich Zusammenhänge zwischen der neuronalen Aktivität während der Schmerzmodulation und dem **Modulationsmaß des Affekts** (siehe Tabelle 50). Die Inspektion der Daten zeigte, dass einige der Korrelationen vermutlich auf die Werte eines Probanden zurückzuführen sind, der als Ausreißer klassifiziert werden kann. Die Analysen

wurden daher erneut ohne die Daten dieses Probanden durchgeführt. Zwei Cluster zeigten sich im PFC. Die Peak-Voxel der beiden Cluster liegen v.a. im linken bzw. rechten Frontalpol. Eine erhöhte Aktivierung in diesen Regionen ging mit einer Reduktion des Schmerzaffekts einher.

Das **Modulationsmaß der Intensität** zeigte einen positiven Zusammenhang mit der neuronalen Aktivität während der Schmerzmodulation in einem Cluster in der rechten Amygdala. Eine erhöhte Aktivität in dieser Region ging mit einer Steigerung der Schmerzintensität einher (siehe Tabelle 51).

Tabelle 49: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(HS – HK) – (NS – NK)] und dem Toleranz-Modulationsmaß, (N = 13)

Zielregion ^a	r	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c
						x	y	z		JHA
anteriorer zingulärer Kortex ^d	neg	1	564	< 0,01	3,67	6	28	12	20 % Cingulate Gyrus, anterior	
					3,62	14	30	24		
					3,55	4	24	22	88% Cingulate Gyrus, anterior	
					3,51	0	22	22	87% Cingulate Gyrus, anterior	
					3,50	10	14	34	42% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,47	6	40	14	69% Cingulate Gyrus, anterior		
Amygdala rechts ^d	pos	1	119	0,01	3,25	20	-12	-16	56% Right Hippocampus, 31% Right Amygdala	56% Hippocampus cornu ammonis R, 38% Hippocampus subiculum R
					2,96	30	-10	-8	82% Right Putamen	45% Amygdala centromedial R
					2,94	18	-8	-6	55% Right Pallidum	
					2,94	18	-12	-12	47% Right Amygdala	30% Hippocampus hippocampal- amygdaloid transition Area R, 25% Hippocampus cornu ammonis R
					2,88	20	-2	-8	22% Right Pallidum	37% Amygdala superficial R
					2,87	26	-10	-12	68% Right Amygdala	43% Amygdala laterobasal R, 33% Hippocampus cornu ammonis R, 22% Amygdala centromedial R
Insula links ^d	neg	1	266	< 0,01	3,74	-38	4	-12	58% Insular Cortex	
					3,58	-46	-14	-4	48% Planum Polare	
					3,53	-38	-4	-10	64% Insular Cortex	
					3,41	-44	10	-14	31% Temporal Pole	
					3,37	-40	-12	-4	56% Insular Cortex	
					3,36	-38	-8	-8	62% Insular Cortex	

Tabelle 49: Fortsetzung

Zielregion ^a	r	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c
						x	y	z		JHA
S1 links ^d	neg	1	151	0,03	3,55	-18	-28	54	35% Postcentral Gyrus, 27% Superior Parietal Lobule 32% Postcentral Gyrus 46% Postcentral Gyrus 41% Postcentral Gyrus 32% Postcentral Gyrus 23% Superior Parietal Lobule	26% Primary motor Cortex BA4p L
					3,42	-20	-46	68		46% Primary motor Cortex BA4a L, 27% S1 BA3a L, 22% Primary motor Cortex BA4p L
					3,36	-10	-38	64		30% S1 BA3b L 35% S1 BA3b L, 32% Primary motor Cortex BA4p L
					3,36	-14	-44	66		25% S1 BA1 L, 22% S1 BA2 L
					3,34	-20	-34	60		
					3,33	-22	-42	66		

^a S1 = primärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas;

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

^d Analyse ohne Ausreißer

Tabelle 50: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(HS – HK) – (NS – NK)] und dem Affekt-Modulationsmaß, (N = 13)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
						x	y	z		JHA
präfrontaler Kortex ^c	neg	1	525	< 0,01	4,67	44	52	4	88% Frontal Pole	JHA
					4,54	44	56	8	54% Frontal Pole	
					3,70	36	46	20	65% Frontal Pole	
					3,69	48	48	-2	84% Frontal Pole	
					3,63	38	56	24	32% Frontal Pole	
					3,43	42	56	16	46% Frontal Pole	

Tabelle 50: Fortsetzung

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b	
						x	y	z		JHA	
präfrontaler Kortex ^c		2	427	< 0,01	3,73	-34	30	0	39% Frontal Orbital Cortex, 20% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis		
					3,60	-30	40	12			
					3,48	-36	36	-2			
					3,45	-36	42	-2			
					3,42	-34	40	20			36% Frontal Pole
					3,38	-32	22	8			43% Frontal Operculum Cortex, 23% Insular Cortex

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas;
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

^c Analyse ohne Ausreißer

Tabelle 51: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Zusammenhang zwischen [(HS – HK) – (NS – NK)] und dem Intensitäts-Modulationsmaß, (N = 13)

Zielregion	r	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
						x	y	z		JHA
Amygdala rechts	pos	1	116	0,01	3,67	40	0	-28	56% Right Amygdala, 32% Right Hippocampus	64% Hippocampus entorhinal Cortex R, 31% Hippocampus subiculum R, 30% Amygdala laterobasal R 52% Amygdala laterobasal R 83% Amygdala laterobasal R 45% Amygdala laterobasal R
					3,47	20	-4	-24		
					3,36	34	-4	-22		
					3,13	34	0	-28		
					3,10	38	-2	-22		
					2,76	28	-4	-24		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.4.4 Responder vs. Nonresponder

Die Auswertung erfolgte entsprechend dem Vorgehen in fMRT-Studie 1. Der T-Test für ungepaarte Stichproben zeigte in den ROI-Analysen für den ACC und den PFC Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Probandengruppen für den Kontrast Schmerz > Kälte, der die neuronale Reaktion auf die Schmerzstimulation widerspiegelt. Einen Überblick gibt die Tabelle 52. Bei den Respondern zeigte sich im Vergleich zu den Nonrespondern eine stärkere Aktivierung während der Schmerzstimulation in einem Cluster mit Peak-Voxeln im ACC und im parazingulären Gyrus und in einem Cluster im PFC, dessen Peak-Voxel gemäß der Angaben des HOC im Frontalpol liegen. Auch in der Ganzkopfanalyse zeigte sich während der Schmerzstimulation eine stärkere Aktivierung in dieser Region des Frontalpol bei den Respondern (siehe Tabelle 53). Zudem wurde in der Ganzkopfanalyse eine stärkere Aktivierung während der Schmerzstimulation bei den Respondern in einem Cluster festgestellt, dessen Peak-Voxeln im rechten Putamen und in der rechten Insula liegen. Aktivierungsunterschiede in den Interaktionskontrasten zwischen den beiden Probandengruppen traten nicht auf, d.h. die Responder und Nonresponder zeigten keine Unterschiede in der Aktivierung während der Schmerzmodulation.

Tabelle 52: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Vergleich Responder - Nonresponder in dem Kontrast Schmerz - Kälte

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
anteriorer zingulärer Kortex	1	189	0,01	2,95	4	20	48	60% Paracingulate Gyrus	23% Premotor Cortex BA6 R
				2,87	-4	20	28	71% Cingulate Gyrus, anterior	
				2,87	0	22	28	83% Cingulate Gyrus, anterior	
				2,85	4	24	42	78% Paracingulate Gyrus	
				2,84	2	20	38	50% Paracingulate Gyrus, 32% Cingulate Gyrus, anterior	
			2,82	4	24	38	60% Paracingulate Gyrus, 31% Cingulate Gyrus, anterior		
präfrontaler Kortex	1	273	< 0,01	3,46	34	62	18	32% Frontalpol	
				3,12	28	56	24	86% Frontalpol	
				2,60	26	52	32	86% Frontalpol	
				2,48	28	58	30	40% Frontalpol	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 53: Ergebnisse der Ganzkopfanalyse für den Vergleich Responder - Nonresponder in dem Kontrast Schmerz - Kälte

C ^a	Clustergröße	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
				x	y	z	HOC / HOS	JHA
1	440	< 0,01	3,54	24	4	8	97% Right Putamen	
			3,00	36	14	8	40% Frontal Operculum Cortex, 23% Insular Cortex	
			2,97	20	4	18		
			2,86	32	12	8	42% Insular Cortex	
			2,72	44	10	12		
			2,64	24	4	-8	65% Right Putamen	
2	273	0,04	3,46	34	62	18	32% Frontalpol	
			3,12	28	56	24	86% Frontalpol	
			2,60	26	52	32	86% Frontalpol	
			2,48	28	58	30	40% Frontalpol	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Die getrennte Auswertung für die beiden Probandengruppen zeigte bei den Respondern Aktivierungen in den Schmerz verarbeitenden Regionen, d.h. ACC, Insula, S1, S2 und PFC während der Schmerzstimulation (Kontrast: $(HS + NS) - (HK + NK)$). Für die Gruppe der Nonresponder zeigte sich bei der Schmerzinduktion hingegen nur eine Aktivierung in einem Cluster im PFC (siehe Tabellen 54 und 55).

Erhöhte Aktivierungen während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der neutralen Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation bei der Betrachtung der schmerzassoziierten Bilder (Kontrast: $(NS - NK) - (HS - HK)$) traten nur bei den Respondern auf (siehe Tabelle 56). Diese Mehraktivierungen wurden in den ROI-Analysen im ACC, im S1 und S2, im linken Thalamus, in den Basalganglien, im PFC und im Mittelhirn festgestellt, wobei die Peak-Voxel der Cluster im ACC und im S1 nur mit geringer Wahrscheinlichkeit ($< 20\%$) in den entsprechenden Strukturen liegen. Die Aktivierungsmaxima der Cluster in den Basalganglien liegen vermutlich im Nucleus caudatus und im Nucleus accumbens. Ein Peak-Voxel des Clusters im PFC liegt im frontalen orbitalen Cortex. Das Cluster im Mittelhirn umfasst vermutlich auch Voxel, die eher im Thalamus lokalisiert sind.

Sowohl für die Responder als auch für die Nonresponder zeigten sich Aktivierungen in den ROI-Analysen für den Interaktionskontrast $(HS - HK) - (NS - NK)$, der eine Mehraktivierung während der Schmerzstimulation bei der Betrachtung schmerzassoziierten Bilder im Vergleich zu der Schmerzstimulation bei der Betrachtung neutraler Bilder widerspiegelt. Einen Überblick über die Befunde geben die Tabellen 57 und 58. Die Responder zeigten Mehraktivierungen in der linken Insula und im PFC, wobei die Peak-Voxel des Clusters in der Insula nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit ($< 20\%$) in dieser Struktur liegen. Die Aktivierungsmaxima des Clusters im PFC liegen nach Angaben des HOC v. a. im Frontalpol. Für die Gruppe der Nonresponder zeigten sich Mehraktivierungen im PFC, deren Peak-Voxel im mittleren und inferioren frontalen Gyrus bzw. im Frontalpol lokalisiert sind.

Tabelle 54: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast Schmerz - Kälte für die Responder

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c	
					x	y	z		JHA	
anteriorer zingulärer Kortex	1	1754	< 0,01	5,24	0	22	28	83% Cingulate Gyrus, anterior		
				5,00	2	18	38	42% Paracingulate Gyrus, 38% Cingulate Gyrus, anterior		
				4,96	0	30	26	57% Cingulate Gyrus, anterior, 23% Paracingulate Gyrus		
				4,18	4	20	48	60% Paracingulate Gyrus		23% Premotor Cortex BA6 R
				4,10	-2	-24	48	45% Precentral Gyrus, 22% Cingulate Gyrus, posterior		35% Primary Motor Cortex BA4a L, 21% Premotor Cortex BA6 L
				4,00	2	-18	46	45% Cingulate Gyrus, posterior, 21% Precentral Gyrus	24% Premotor Cortex BA6 R	
Insula links	1	392	< 0,01	3,75	-46	6	-2	43% Central Opercular Cortex	75% S2 OP2 L	
				3,52	-34	-24	18	26% Insular Cortex, 21% Parietal Operculum Cortex		
				3,48	-36	-16	6	53% Insular Cortex		
				3,38	-40	-14	10	59% Insular Cortex		
				3,20	-36	-6	-6	29% Insular Cortex		
				3,17	-44	-2	2	39% Insular Cortex		
S1 links	1	774	< 0,01	3,94	-28	-24	56	33% Precentral Gyrus	32% Primary Motor Cortex BA4p L, 20% Premotor Cortex BA6 L, 20% Primary Motor Cortex BA4a L	
				3,77	-42	-30	52	40% Postcentral Gyrus		53% S1 BA3b L, 52% S1 BA2 L
				3,72	-24	-34	60	49% Postcentral Gyrus		43% Primary Motor Cortex BA4p L, 40% S1 BA3b L, 20% S1 BA2 L
				3,42	-28	-30	72	49% Postcentral Gyrus		36% S1 BA1 L, 31% Premotor Cortex BA6 L, 29% Primary Motor Cortex BA4a L
				3,40	0	-44	66	20% Precuneous Cortex		
				3,31	-48	-36	48	40% Supramarginal Gyrus, anterior		38% S1 BA2 L, 31% Anterior intra-parietal Sulcus hIP2 L

Tabelle 54: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA				
					x	y	z						
S2 links	1	347	< 0,01	3,52	-34	-24	18	26% Insular Cortex, 21% Parietal Operculum Cortex	75% S2 OP2 L				
				3,48	-36	-16	6	53% Insular Cortex					
				3,38	-40	-14	10	59% Insular Cortex					
				3,33	-64	-26	26	62% Supramarginal Gyrus, anterior, 28% Postcentral Gyrus		31% S2 OP1 L			
				2,93	-38	-12	2	70% Insular Cortex					
				2,88	-42	-26	16	43% Parietal Operculum Cortex, 26% Heschl's Gyrus		76% S2 OP1 L, 30% GM S2 OP2 L, 30% Primary auditory Cortex TE1.0 L, 26% Primary auditory Cortex TE1.1 L			
				2	212	< 0,01	3,39	-58		-4	14	28% Precentral Gyrus, 21% Postcentral Gyrus	45% S2 OP4 L
				3,25	-52	-4	10	51% Central Opercular Cortex		44% S2 OP4 L			
				3,17	-44	-2	2	39% Insular Cortex					
				2,84	-54	-16	12	58% Central Opercular Cortex		37% S2 OP1 L, 35% S2 OP4 L, 20% Primary auditory Cortex TE1.0 L			
2,57	-42	0	10	67% Central Opercular Cortex									
2,49	-52	2	16	46% Precentral Gyrus	26% Broca's Area BA44 L								
präfrontaler Kortex	1	745	< 0,01	4,44	4	20	50	41% Paracingulate Gyrus, 35% Superior Frontal Gyrus	33% Premotor Cortex BA6 R				
				3,92	4	20	40	66% Paracingulate Gyrus, 24% ACC					
				3,48	4	8	48	45% Paracingulate Gyrus, 31% Supplementary Motor Cortex	48% Premotor Cortex BA6 R				
				3,44	14	12	60	40% Superior Frontal Gyrus	20% Premotor Cortex BA6 R				
				3,41	8	34	32	58% Paracingulate Gyrus					
				3,41	16	8	60	33% Superior Frontal Gyrus					

Tabelle 54: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA	
					x	y	z			
präfrontaler Kortex	2	404	< 0,01	4,92	52	16	-6	34% Temporal Pole	35% Broca's Area BA44 R	
				3,75	54	8	4	37% Precentral Gyrus		
				3,74	46	18	-12	22% Temporal Pole, 20% Frontal Orbital Cortex		
				3,69	58	8	8	52% Precentral Gyrus, 22% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis		47% Broca's Area BA44 R
				3,30	50	12	2	31% Frontal Operculum Cortex, 25% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis		42% Broca's Area BA44 R
	3	306	0,01	2,75	42	20	-20	57% Temporal Pole		
				3,45	34	62	16	42% Frontal Pole		
				3,44	34	60	12	73% Frontal Pole		
				3,25	32	54	26	79% Frontal Pole		
				3,06	28	58	30	40% Frontal Pole		
3,02	26	50	32	81% Frontal Pole						
2,55	22	70	12	45% Frontal Pole						

^a S1 = primärer somatosensorischer Kortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 55: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast Schmerz - Kälte für die Nonresponder

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
präfrontaler Kortex	1	422	< 0,01	3,58	32	28	32	28% Middle Frontal Gyrus	
				3,09	20	38	36	36% Frontal Pole	
				2,78	38	30	44	72% Middle Frontal Gyrus	
				2,73	42	20	34	38% Middle Frontal Gyrus	
				2,60	32	28	24		
				2,50	32	24	22		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 56: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast [(NS – NK) – (HS – HK)] für die Responder

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA
					x	y	z		
anteriorer zingulärer Kortex	1	240	< 0,01	4,55	-16	42	12		
				4,41	-16	36	10		
				4,18	-16	40	2		
				3,29	-8	24	20		
				3,00	-6	32	6		
				2,78	-6	24	-4	25% Subcallosal Cortex	
Basalganglien rechts	1	209	< 0,01	4,04	12	6	4		
				3,77	10	6	10	82% Right Caudate	
				3,56	4	4	4		
				3,38	10	4	-2		
				3,06	8	18	2	69% Right Caudate	
				3,06	6	8	-6	59% Right Accumbens	
Basalganglien links	1	202	< 0,01	4,03	-8	14	-4	74% Left Accumbens	
				3,87	-20	28	0		
				3,40	-18	22	-4	26% Left Caudate	
				3,36	-22	24	-6		
				2,71	-4	10	2		
				2,62	-22	16	-14		
Mittelhirn	1	90	0,04	3,63	12	-24	-10		
				3,27	18	-24	-6		33% Medial geniculate Body R
				2,95	10	-30	-2	31% Right Thalamus, 24% Brain-Stem	
S1 links	1	162	0,04	4,18	-56	-16	16	62% Central Opercular Cortex	54% S2 OP1 L, 24% S2 OP4 L
				3,71	-52	0	18	36% Precentral Gyrus	
				3,61	-52	8	20	41% Precentral Gyrus, 38% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	52% Broca's Area BA44 L
				3,26	-44	4	20	22% Precentral Gyrus	25% Broca's Area BA44 L
				3,00	-52	-8	18		36% S2 OP4 L
				2,84	-46	-18	22	27% Central Opercular Cortex	41% S2 OP3 L, 37% S2 OP1 L

Tabelle 56: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA
					x	y	z		
S2 links	1	154	0,02	4,18	-56	-16	16	62% Central Opercular Cortex	54% S2 OP1 L, 24% S2 OP4 L
				3,71	-52	0	18	36% Precentral Gyrus	
				3,05	-50	-22	6	44% Heschl's Gyrus	47% Primary auditory Cortex TE1.0 L
				3,00	-52	-8	18		36% S2 OP4 L
				2,84	-46	-18	22	27% Central Opercular Cortex	41% S2 OP3 L, 37% S2 OP1 L
Thalamus links	1	173	< 0,01	4,51	-6	-4	8	86% Left Thalamus	
				2,93	-4	-16	10	100% Left Thalamus	
				2,74	-2	-20	12	60% Left Thalamus	
				2,71	-6	-28	0	47% Left Thalamus	
				2,71	2	-4	10	35% Right Thalamus	
				2,45	-8	-26	4	100% Left Thalamus	
präfrontaler Kortex	1	652	< 0,01	4,97	-24	42	6		
				4,82	-24	26	-12		
				4,79	-28	38	-2		
				4,73	-26	38	4		
				4,25	-18	50	10		
				4,18	-28	32	-12	39% Frontal Orbital Cortex	

^a S1 = primärer somatosensorischer Kortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 57: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast [(HS – HK) – (NS – NK)] für die Responder

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
Insula links	1	192	< 0,01	3,96	-36	24	-8	71% Frontal Orbital Cortex	
				3,15	-36	28	4	30% Frontal Operculum Cortex	
				2,98	-32	26	10	35% Frontal Operculum Cortex	
präfrontaler Kortex	1	1139	< 0,01	4,28	-38	36	-6		
				3,96	-36	24	-8	71% Frontal Orbital Cortex	
				3,80	-36	44	20	70% Frontal Pole	
				3,78	-34	40	20	36% Frontal Pole	
				3,34	-38	42	8	59% Frontal Pole	
				3,33	-36	28	10		

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 58: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Interaktionskontrast [(HS – HK) – (NS – NK)] für die Nonresponder

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
präfrontaler Kortex	1	361	< 0,01	4,08	42	30	32	42% Middle Frontal Gyrus	
				3,71	36	26	22	20% Middle Frontal Gyrus	
				3,12	34	34	14		
				2,77	42	14	24	39% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	
				2,62	48	18	24	44% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	20% Broca's Area BA44 R
				2,45	36	40	4	33% Frontal Pole	
	2	341	0,01	4,27	28	60	14	87% Frontal Pole	
3,97				28	54	18	79% Frontal Pole		
3,48				32	52	10	65% Frontal Pole		
3,16				20	62	18	79% Frontal Pole		
2,96				38	48	-4	55% Frontal Pole		
				2,95	38	44	-6	21% Frontal Pole	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.5 Ergebnisse der gemeinsamen Auswertung beider fMRT-Studien

Von den jeweils 32 Probanden der beiden fMRT-Studien nahmen 26 Versuchspersonen sowohl an der ersten als auch an der zweiten fMRT-Studie teil. Die Daten dieser Probanden wurden in einem weiteren Auswertungsschritt gemeinsam analysiert, um mögliche Unterschiede in der Schmerzmodulation durch positive und negative Emotionen feststellen zu können.

3.5.1 Emotionsinduktion

Die Analysen der EDA und der Emotionseinschätzungen der Einzelstudien belegen eine gelungene Emotionsinduktion auf subjektiver und physiologischer Ebene. Um mögliche Unterschiede in der neuronalen Aktivierung durch positive vs. negative Emotionen festzustellen wurden folgende Kontraste berechnet: positiv > negativ (PosS + PosK) – (NegS + NegK) und negativ > positiv (NegS + NegK) – (PosS + PosK). Es wurden ROI-Analysen für die Regionen ACC, Insula, PFC, Amygdala und visueller Kortex durchgeführt.

Die Emotionsinduktion durch die negativ-valenten Bilder führte im Vergleich zu der Emotionsinduktion durch die positiv-valenten Bilder nicht zu einer stärkeren Aktivierung in den emotionsverarbeitenden Regionen.

Eine stärkere Aktivierung während der Emotionsinduktion durch die positiv-valenten Emotionen als bei der Emotionsinduktion durch die negativ-valenten Emotionen zeigte sich im ACC und im PFC (siehe Tabelle 59). Die ROI-Analyse für den ACC ergab zwei signifikante Cluster. Während die Peak-Voxel des ersten Clusters entsprechend der Wahrscheinlichkeitsangaben des HOC mehrheitlich im ACC liegen, sind die Peak-Voxel des zweiten Clusters sowohl im ACC als auch im posterioren zingulären Kortex lokalisiert. Die Peak-Voxel des Clusters im PFC liegen nach Angaben des HOC v.a. im frontalen medialen Kortex und im Frontalpol.

Tabelle 59: Ergebnisse der ROI-Analysen für den Kontrast [(PosS + PosK) – (NegS + NegK)]

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b
					x	y	z		JHA
anterior zingulärer Kortex	1	568	< 0,01	4,21	-4	34	10	60% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,16	-4	30	12	36% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,57	-4	22	24	65% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,42	-4	28	20	70% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,21	10	32	-10		
				3,16	2	38	-6	60% Cingulate Gyrus, anterior, 34% Paracingulate Gyrus	
präfrontaler Kortex	2	339	< 0,01	3,88	-4	-4	32	40% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,62	-2	-14	38	58% Cingulate Gyrus, anterior, 31% Cingulate Gyrus, posterior	
				3,44	-12	-12	44	24% Supplementary Motor Cortex	
				3,36	-4	-22	32	43% Cingulate Gyrus, posterior	
				3,15	-2	-16	32	44% Cingulate Gyrus, posterior, 38% Cingulate Gyrus, anterior	
				3,12	-6	-20	38	32% Cingulate Gyrus, posterior	
präfrontaler Kortex	1	452	< 0,01	4,05	12	32	-10		
				3,81	-8	52	-10	52% Frontal Medial Cortex	
				3,61	-2	60	-2	73% Frontal Pole	
				3,51	8	60	4	63% Frontal Pole	
				3,36	-2	52	-20	66% Frontal Medial Cortex	
3,16	2	38	-6	60% Cingulate Gyrus, anterior, 34% Paracingulate Gyrus					

^a C = Cluster;^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

3.5.2 Schmerzinduktion

Die deskriptiven Daten der Schmerzmaße und die fMRT-Analysen der Einzelstudien belegen eine gelungene Schmerzinduktion. Jeder der 26 Probanden, die an beiden fMRT-Studien teilnahmen, erlebte insgesamt vier Schmerz- und vier Kältestimulationen. Der Kontrast (NSn + NSp + NegS + PosS) – (NKn + NKp + NegK + PosK) zeigt, in welchen Regionen es eine stärkere Aktivierung unter Schmerz im Vergleich zu Kälte über beide Studien und die verschiedenen Emotionsbedingungen hinweg gab. Aufgrund der breiteren Datenbasis sind bei diesen Analysen stabilere Befunde zu erwarten als bei den Analysen der Einzelstudien. Es wurden ROI-Analysen für folgende Schmerz verarbeitende Regionen durchgeführt: ACC, linke Insula, linker S1 und linker S2, linker Thalamus und PFC. Die Befunde sind in Tabelle 60 aufgeführt.

Durch die Schmerzstimulation ausgelöste Aktivierungen lagen im ACC, der linken Insula, dem linken S2 und dem linken Thalamus sowie im PFC. Die Peak-Voxel des Clusters, das in der ROI-Analyse für den linken S2 identifiziert wurde, liegen entsprechend der Angaben des JHA jedoch nur mit relativ geringer Wahrscheinlichkeit im S2. Dieses Cluster weist zudem Überschneidungen mit dem Cluster in der Insula aus. Zwei der Peak-Voxel finden sich in beiden Clustern und werden gemäß der Angaben des HOC eher der Insula zugeordnet. Das Cluster im linken Thalamus umfasst sowohl Peak-Voxel, die vom HOS mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Thalamus zugeordnet werden, als auch Voxel, die vermutlich eher im Nucleus caudatus liegen. Im PFC wurden drei Cluster identifiziert. Die Peak-Voxel des ersten Clusters liegen v.a. im Frontalpol und im parazingulären Kortex. Das zweite Cluster umfasst Peak-Voxel im Frontalpol. Die Peak-Voxel des letzten Clusters liegen entsprechend der Angaben des HOC in verschiedenen frontalen Strukturen.

Um die neuronale Aktivierung unter Schmerz ohne die potentiellen Interaktionen mit den emotionalen Bedingungen zu untersuchen, wurde zudem der Kontrast (NSp + NSn) – (NKp + NKn) berechnet, der ausschließlich die Schmerz- bzw. Kältestimulationen in der neutralen Emotionsbedingung berücksichtigt. Einen Überblick über die Ergebnisse geben Abbildung 17 und Tabelle 61. Auch in diesem Kontrast gab es Aktivierungen im ACC, der linken Insula, dem linken S2, dem linken Thalamus und dem PFC. Zusätzlich war ein Cluster im S1 aktiviert, dessen Peak-Voxel entsprechend der Angaben des JHA im S1 oder im primären motorischen Kortex liegen. Im PFC wurden fünf Cluster identifiziert. Die Peak-Voxel dieser Cluster liegen vor allem im Frontalpol, im inferioren frontalen Gyrus und im mittleren frontalen Gyrus.

Tabelle 60: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Kontrast Schmerz - Kälte [(NSn + NSp + NegS + PosS) – (NKn + NKp + NegK + PosK)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c JHA	
					x	y	z			
anteriorer zingulärer Kortex	1	1918	< 0,01	5,62	0	20	26	91% Cingulate Gyrus, anterior		
				5,25	0	28	26	70% Cingulate Gyrus, anterior		
				4,92	2	24	20	87% Cingulate Gyrus, anterior		
				3,98	2	16	34	79% Cingulate Gyrus, anterior		
				3,95	-4	12	38	54% Cingulate Gyrus, anterior, 32% Paracingulate Gyrus		
				3,90	0	32	14	86% Cingulate Gyrus, anterior		
Insula links	1	781	< 0,01	4,67	-40	-16	12	46% Insular Cortex	22% S2 OP3 L	
				4,55	-42	-10	6	49% Insular Cortex		
				4,00	-42	2	-4	68% Insular Cortex		
				3,97	-44	6	-4	45% Insular Cortex		
				3,85	-46	16	0	42% Frontal Operculum Cortex		
				3,60	-46	16	-8			
S2 links	1	571	< 0,01	4,67	-40	-16	12	46% Insular Cortex	22% S2 OP3 L	
				4,55	-42	-10	6	49% Insular Cortex		
				3,85	-56	-6	6	58% Central Opercular Cortex, 22% Planum Polare		39% Primary auditory Cortex TE1.2 L, 25% S2 OP4 L
				3,23	-44	-2	4	34% Central Opercular Cortex, 33% Insular Cortex		
				2,54	-50	2	16	34% Precentral Gyrus		
Thalamus links	1	203	< 0,01	3,57	-12	0	14	69% Left Caudate		
				3,31	-10	4	6	33% Left Caudate		
				3,02	-18	-18	20			
				2,99	-8	-24	14	84% Left Thalamus		
				2,83	-16	-26	14	86% Left Thalamus		
				2,79	-16	-14	20	26% Left Caudate		

Tabelle 60: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
prä-frontaler Kortex	1	1740	< 0,01	4.39	38	56	10	83% Frontal Pole	21% Premotor Cortex BA6 R
				3.58	-8	42	38		
				3.53	-2	28	34	70% Paracingulate Gyrus	
				3.46	2	20	50	28% Paracingulate Gyrus, 24% Superior Frontal Gyrus	
				3.44	4	26	38	65% Paracingulate Gyrus, 25% Cingulate Gyrus, anterior	
	3.40	32	52	26	84% Frontal Pole				
	2	390	0,01	3.51	-20	54	14	36% Frontal Pole	
				3,00	-30	50	4	56% Frontal Pole	
				2.98	-20	44	10		
				2.92	-22	58	20	70% Frontal Pole	
2.90				-16	60	20	69% Frontal Pole		
2.85	-18	46	14						
3	305	0,03	4.05	-48	16	-8			
			4.02	-48	16	0	33% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, 24% Frontal Operculum Cortex	20% Broca's Area BA45 L	
			3.88	-44	8	0	39% Central Opercular Cortex, 24% Frontal Operculum Cortex		
			3.25	-50	22	-12	21% Frontal Orbital Cortex		

^a S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster; ^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas
Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 61: Ergebnisse der ROI-Analysen zum zweiten Kontrast Schmerz - Kälte [(NSn + NSp) – (NKn + NKp)]

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
anteriorer zingulärer Kortex	1	1714	< 0,01	5,40	0	24	20	85% Cingulate Gyrus, anterior	
				5,37	0	20	26	91% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,09	-2	32	30	62% Paracingulate Gyrus, 28% Cingulate Gyrus, anterior	
				4,06	-6	2	54	59% Supplementary Motor Cortex	74% Premotor Cortex BA6 L
				3,95	-8	8	38	36% Cingulate Gyrus, anterior, 20% Paracingulate Gyrus	
Insula links	1	508	< 0,01	3,92	-6	22	42	59% Paracingulate Gyrus	
				4,57	-44	-14	6	33% Heschl's Gyrus	
				4,12	-38	-18	14	48% Insular Cortex	27% S2 OP2 L
				3,94	-42	0	-2	71% Insular Cortex	
				3,69	-40	-2	2	77% Insular Cortex	
				3,15	-40	2	6	35% Insular Cortex, 34% Central Opercular Cortex	
S1	1	349	< 0,01	3,14	-36	-26	12	57% Heschl's Gyrus	51% Primary auditory cortex TE1.1 L, 28% Primary auditory cortex TE1.0 L
				3,96	-30	-26	48		53% S1 BA3a L, 36% Primary motor cortex BA4p L
				3,58	-38	-14	58	40% Precentral Gyrus	61% Premotor cortex BA6 L, 30% Primary motor cortex BA4a L
				3,32	-38	-20	54	41% Precentral Gyrus	42% Primary motor cortex BA4p L, 38% Primary motor cortex BA4a L, 36% S1 BA3b L
				3,24	-34	-6	40		
				3,12	-40	-18	60	38% Precentral Gyrus	60% Premotor cortex BA6 L, 39% Primary motor cortex BA4a L, 24% S1 BA1 L, 21% S1 BA3b L
				2,82	-34	-32	62	48% Postcentral Gyrus	45% S1 BA3b L, 40% Primary motor cortex BA4a L, 33% S1 BA1 L, 28% Primary motor cortex BA4p L

Tabelle 61: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c
					x	y	z		JHA
S2	1	671	< 0,01	4,57	-44	-14	6	33% Heschl's Gyrus	27% S2 OP2 L 59% Primary auditory Cortex TE1.0 L, 23% S2 OP1 L 36% S2 OP1 L, 31% S2 OP4 L 45% S2 OP1 L 27% Primary auditory Cortex TE1.2 L
				4,12	-38	-18	14	48% Insular Cortex	
				3,76	-50	-22	10	48% Heschl's Gyrus	
				3,71	-60	-16	12	53% Central Opercular Cortex	
				3,35	-52	-30	20	72% Parietal Operculum Cortex	
				3,29	-58	-6	4	32% Central Opercular Cortex, 30% Planum Polare	
Thalamus links	1	195	0,01	3,29	-8	-22	14	95% Left Thalamus	33% Hippocampus cornu ammonis L
				3,21	-10	-30	6	99% Left Thalamus	
				3,08	-6	-20	8	100% Left Thalamus	
				3,08	-12	-36	8		
				2,88	-6	-28	18		
				2,86	-14	-20	4	100% Left Thalamus	
prä-frontaler Kortex	1	1237	< 0,01	4.33	-8	-8	70	27% Superior Frontal Gyrus	86% Premotor Cortex BA6 L 59% Premotor Cortex BA6 L
				4.07	-8	22	42	41% Paracingulate Gyrus	
				3.99	-8	4	54	50% Supplementary Motor Cortex	
				3.88	8	46	42	23% Frontal Pole	
				3.83	12	46	36	26% Frontal Pole	
				3.6	4	34	32	76% Paracingulate Gyrus	
	2	566	< 0,01	4.31	44	48	4	84% Frontal Pole	22% Broca's Area BA45 R
				4.02	42	54	6	94% Frontal Pole	
				3.6	50	38	4	55% Frontal Pole	
				2.49	34	62	6	70% Frontal Pole	
			2.39	46	36	-8	33% Frontal Pole		

Tabelle 61: Fortsetzung

Ziel-region ^a	C ^b	Cluster-größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
prä-frontaler Kortex	3	403	< 0,01	4.35	-20	44	8		
				3.92	-26	40	-2		
				3.73	-16	48	6		
				3.19	-24	28	-2		
				3.14	-16	56	14		
				3.1	-28	60	4	80% Frontal Pole	
	4	362	0,02	4.15	46	8	34	38% Precentral Gyrus	24% Broca's Area BA44 R
				3.97	56	6	2	37% Central Opercular Cortex	23% Broca's Area BA44 R
				3.3	56	18	18	60% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	57% Broca's Area BA44 R, 45% Broca's Area BA45 R
				3.11	54	22	26	31% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	70% Broca's Area BA45R, 27% Broca's Area BA44 R
				2.84	54	18	32	29% Middle Frontal Gyrus	52% Broca's Area BA44R, 39% Broca's Area BA45R
				2.81	56	18	4	50% Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	44% Broca's Area BA44R, 29% Broca's Area BA45R
	5	313	0,03	3.28	34	32	40	59% Middle Frontal Gyrus	
				3.27	26	12	40		
				3.19	40	2	56	43% Middle Frontal Gyrus	26% Premotor Cortex BA6 R
				2.85	42	4	52	51% Middle Frontal Gyrus	
				2.74	28	2	54	29% Middle Frontal Gyrus	
				2.73	32	4	46		

^a S1 = primärer somatosensorischer Kortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

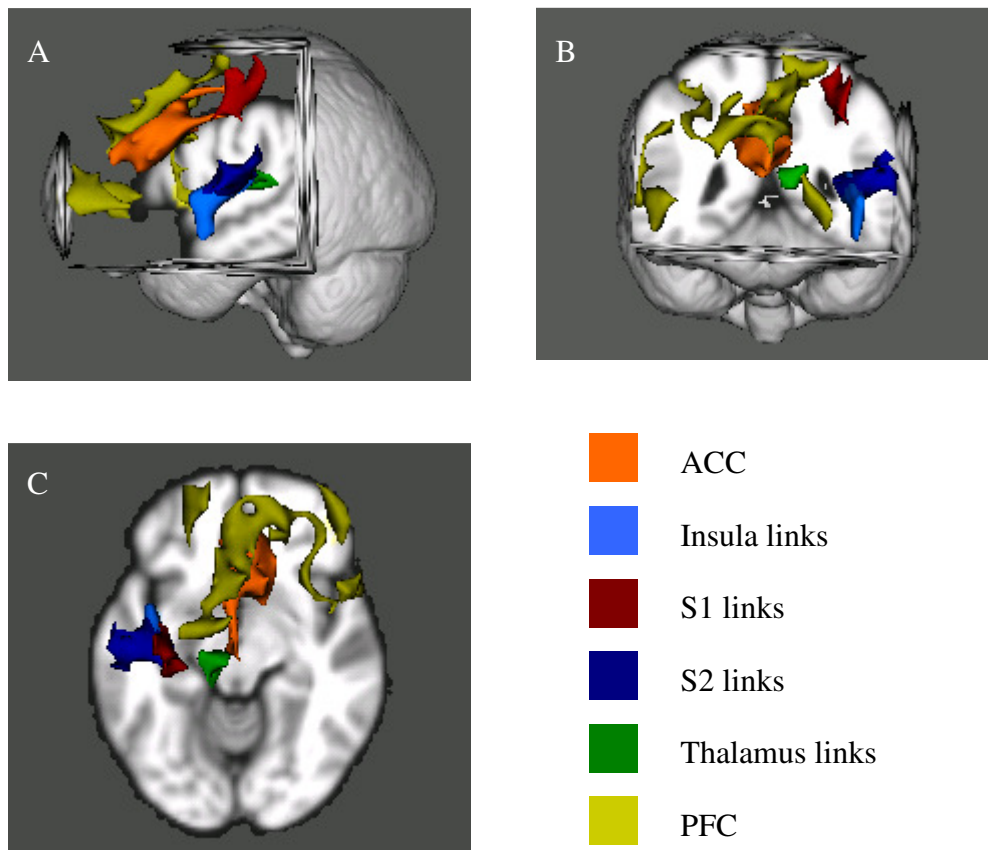


Abbildung 17: Ergebnisse des Kontrasts Schmerz - Kälte (NSn + NSp) - (NKn + NKp). A: Sagittaler Schnitt der linken Hemisphäre, B: koronarer Schnitt, C: axialer Schnitt. Die Abkürzungen stehen für ACC = anteriorer zingulärer Kortex, S1 und S2 = primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, PFC = präfrontaler Kortex. Die Abbildungen wurden mit dem Programm FSL-View erstellt.

3.5.3 Schmerzmodulation : positive vs. negative Emotionen

Schmerztoleranz, -toleranz und subjektive Schmerzmaße. Für die Auswertung der Schmerztoleranzdaten können nur die Probanden berücksichtigt werden, die in allen vier Schmerzstimulationen ihre Hand von dem Schmerzreiz gezogen haben (Responder). Für die Auswertung der Daten von Affekt und Intensität können wiederum nur die Nonresponder berücksichtigt werden, d.h. die Probanden, die in allen vier Schmerzstimulationen ihre Hand bis zum Ende der Bildpräsentation auf dem Schmerzreiz ließen. Da die Stichprobengrößen bei der Toleranz ($N = 4$) und bei dem Affekt und der Intensität ($N = 7$) aufgrund dieser Einschränkungen für eine statistische Analyse zu gering sind, wurden für diese Schmerzmaße keine Analysen berechnet. Für die Auswertung der Daten zur Schmerztoleranz konnten alle Probanden ($N = 26$) berücksichtigt werden.

Um die Unterschiede positiver und negativer Emotionen auf die Schmerzschwelle zu untersuchen, wurden für beide Studien Modulationsmaße der Schmerzschwelle gebildet (Differenzen: positiv minus neutral bzw. negativ minus neutral). Mittels einer MANOVA mit Messwiederholung wurden die Modulationsmaße verglichen. Dabei wurde die Abfolge der Bilder in beiden Studien als variierende Kovariate berücksichtigt. Tabelle 62 zeigt die Ergebnisse der Analyse. Die deskriptiven Daten zeigen, dass positive und negative Bilder zu einer unterschiedlichen Modulation der Schwelle führten. Der Effekt ist jedoch sehr gering und der Unterschied zufällig.

Tabelle 62: Modulation der Schmerzschwelle bei der Präsentation von neutralen und positiven bzw. neutralen und negativen Bildern

	Bild-abfolge ^a	Bildkategorie (M, s)		N	Vergleich der Bildkategorien ^b			
		positiv - neutral	negativ - neutral		η^2	df	F	p(1-seitig)
	N-E	0,70	1,00					
Schwelle	E-N	7,19	-7,95	26	0,086	24	2,25	0,074
	Gesamt	3,94	-3,13					

^a N-E: 1. Durchgang neutrale Bilder, 2. Durchgang emotionale Bilder;
E-N: 1. Durchgang emotionale Bilder, 2. Durchgang neutrale Bilder;
(emotionale Bilder: positiv bzw. negativ);

^b η^2 : Partielles Eta-Quadrat

Funktionelle MRT-Daten. Um zu prüfen, ob die beiden emotionalen Bedingungen während der Modulation (Mod) unterschiedliche Strukturen aktivieren, wurde der Kontrast „Mod Pos > Mod Neg“ ((PosS – PosK) – (NS – NK)) – ((NegS – NegK) – (NS – NK)) sowie der umgekehrte Kontrast „Mod Neg > Mod Pos“ berechnet. Es wurden sowohl ROI-Analysen (Masken: ACC, linke Insula, linker S1 und S2, linker Thalamus, Amygdala, PFC, Basalganglien, Mittelhirn und Medulla) als auch Ganzkopfanalysen gerechnet.

Während der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit positiven Emotionen zeigte sich im Vergleich zu der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den negativen Emotionen (Kontrast: Mod Pos > Mod Neg) eine stärkere Aktivierung im ACC, in der linken Amygdala und in der linken Insula sowie im Mittelhirn und in den linken Basalganglien. Die Befunde sind in Tabelle 63 aufgeführt. Die Peak-Voxel des Clusters im ACC sind jedoch nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (< 20%) im ACC lokalisiert. Die Peak-Voxel des Clusters in der Amygdala liegen in der Amygdala und im Hippocampus. Zwei der drei Peak-Voxel des Clusters in den Basalganglien liegen wahrscheinlich im Nucleus caudatus.

Die Ganzkopfanalyse zeigte bei der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den positiven Emotionen ebenfalls stärkere Aktivierungen als bei der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den negativen Emotionen (Kontrast: Mod Pos > Mod Neg). Die Ergebnisse der Ganzkopfanalyse sind in Tabelle 64 aufgelistet. Insgesamt zeigten sich vier Cluster. Die ersten drei Cluster weisen Überschneidungen zu den Clustern aus den ROI-Analysen auf. Ein viertes Cluster umfasst Peak-Voxel, die entsprechend der Angaben im HOC im lateralen occipitalen Kortex lokalisiert werden können.

Während der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den negativen Emotionen zeigten sich im Vergleich zu der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den positiven Emotionen (Kontrast: Mod Neg > Mod Pos) stärkere Aktivierungen in der linken Insula und im PFC. Tabelle 65 gibt einen Überblick über die Befunde. Die Peak-Voxel in dem Cluster, das in der ROI-Analyse für die Insula identifiziert wurde, liegen jedoch bis auf ein Voxel nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (< 20%) in der linken Insula. Die Peak-Voxel des Clusters im PFC liegen in verschiedenen frontalen Strukturen. Die Ganzkopfanalyse zu diesem Kontrast zeigte ein signifikantes Cluster, das größtenteils mit dem in den ROI-Analysen gefundenen Cluster im PFC übereinstimmt.

Tabelle 63: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Kontrast Mod Pos – Mod Neg

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^c	
					x	y	z		JHA	
anteriorer zingulärer Kortex	1	249	0,02	4,07	2	-26	24	28% Cingulate Gyrus, anterior		
				3,87	6	-4	26			
				3,79	-2	-24	24			
				3,79	-14	-18	36			
				3,66	10	-28	30			
			3,59	0	4	26				
Amygdala links	1	142	0,01	3,83	-30	-2	-24	64% Left Amygdala	89% Amygdala laterobasal L 88% Hippocampus subiculum L, 61% Hippocampus cornu ammonis L, 56% Hippocampus dentate gyrus L, 77% Amygdala laterobasal group L, 71% Hippocampus cornu ammonis L, 28% Hippocampus dentate gyrus L, 25% Hippocampus subiculum L	
				3,34	-26	-14	-26	61% Left Hippocampus		
					3,32	-24	-10	-24		91% Left Hippocampus
					3,28	-24	4	-22		29% Temporal Pole
					2,67	-30	-10	-28		24% Left Hippocampus, 23% Left Cerebral White Matter
					2,64	-32	-14	-28		21% Left Parahippocampal Gyrus, anterior
Basal- ganlien links	1	190	0,02	4,65	-18	20	-2	44% Left Caudate		
				4,27	-24	20	-10			
				3,48	-8	20	0	25% Left Caudate		
Insula links	1	273	< 0,01	4,70	-34	-10	8	21% Insular Cortex	26% S2 OP3 L 20% S2 OP3 L	
				4,47	-32	-14	10			
				3,62	-38	-8	-14			
				3,55	-38	0	-4	60% Insular Cortex		
				3,02	-36	10	-12	80% Insular Cortex		
				2,91	-38	-2	-12	54% Insular Cortex		

Tabelle 63: Fortsetzung

Zielregion ^a	C ^b	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^c	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
Mittelhirn	1	162	0,01	3,70	-4	-26	-8	33% Brain-Stem	
				3,54	10	-16	-14		
				3,05	-10	-30	-2	59% Left Thalamus	
				3,00	14	-18	-20		
				2,82	10	-22	-22	91% Brain-Stem	
				2,38	14	-18	-8		

^a ACC = anteriorer zingulärer Kortex;

^b C = Cluster;

^c HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 64: Ergebnisse der Ganzkopfanalyse zum Kontrast Mod Pos – Mod Neg

C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			HOC / HOS	Atlas ^b JHA	
				x	y	z			
1	827	< 0,01	4.81	-24	20	-12	44% Left Caudate		
			4.65	-18	20	-2			
			4.02	-24	38	-4			
			3.80	-14	30	14			
			3.75	-24	52	12			64% Frontal Pole
			3.72	-8	32	4			
2	810	< 0,01	4.53	10	-28	34	28% Cingulate Gyrus, anterior		
			4.13	0	-24	24			
			3.92	-12	-18	34			
			3.87	6	-4	26			
			3.59	0	4	26			
			3.55	-16	-4	48			
3	641	< 0,01	4.70	-34	-10	8	21% Insular Cortex	26% S2 OP3 L	
			3.83	-30	-2	-24	64% Left Amygdala	89% Amygdala laterobasal	
			3.62	-38	-8	-14	60% Insular Cortex		
			3.55	-38	0	-4			
			3.36	-42	-12	-24			
			3.34	-26	-14	-26	61% Left Hippocampus	88% Hippocampus subiculum L, 61% Hippocampus cornu ammonis L, 56% Hippocampus dentate gyrus L	
4	417	0,03	3.23	-36	-66	40	52% Lateral Occipital Cortex, superior	31% Anterior intra-parietal Sulcus hIP1 L 24% Anterior intra-parietal Sulcus hIP1 L	
			3.11	-38	-48	30			
			3.11	-40	-52	32			
			3.06	-38	-72	20	42% Lateral Occipital Cortex, superior		
			3.03	-44	-78	18	55% Lateral Occipital Cortex, superior, 20% Lateral Occipital Cortex, inferior		
			3.01	-32	-60	36	29% Lateral Occipital Cortex, superior		24% Anterior intra-parietal Sulcus hIP1 L

^a C = Cluster;^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

Tabelle 65: Ergebnisse der ROI-Analysen zum Kontrast Mod Neg – Mod Pos

Zielregion	C ^a	Cluster- größe	p	Z	MNI-Koordinaten der Peak-Voxel			Atlas ^b	
					x	y	z	HOC / HOS	JHA
Insula links	1	226	< 0,01	3,98	-36	22	8	63% Frontal Operculum Cortex	
				3,89	-34	28	6	30% Frontal Operculum Cortex	
				3,53	-28	12	-10		
				3,14	-32	16	-14	37% Frontal Orbital Cortex, 36% Insular Cortex	
prä- frontaler Kortex	1	1073	< 0,01	4,41	-36	26	10		
				4,38	-40	34	14	28% Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	34% Broca's Area BA45 L
				3,53	-28	12	-10		
				3,43	-42	34	24	48% Middle Frontal Gyrus	20% Broca's Area BA45 L
				3,19	-30	14	-6		
				3,14	-32	16	-14	37% Frontal Orbital Cortex, 36% Insular Cortex	

^a C = Cluster;

^b HOC / HOS = Harvard-Oxford Cortical & Subcortical Structural Atlas; JHA = Jülich Histological Atlas

Die Prozentangaben kennzeichnen die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit des Voxels zu der jeweiligen Struktur.

4 Diskussion

Zwei Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersuchten die neuronalen Korrelate der emotionalen Schmerzmodulation. Als Schmerzreiz diente ein modifizierter und Scanner tauglicher Cold-Pressor Test. Die Emotionsinduktion geschah mit Hilfe emotionaler Bilder, deren Auswirkungen mit denen von neutralen Bildern verglichen wurden. Die Studien hatten ein within-subject Design, das in zwei Vorstudien getestet wurde. Die Vorstudien dienten ebenfalls dazu, zu prüfen, ob der modifizierte CPT eine praktikable und wirksame Alternative zum herkömmlichen CPT darstellt. Zudem untersuchten die Vorstudien das emotionsauslösende Potential der Bilder. Um eine deutliche Modulation zu erreichen, orientierte sich unsere Arbeitsgruppe bei der Auswahl der Bilder und der Probanden an den Befunden vorheriger Schmerzmodulationsstudien, die darauf hindeuten, dass erotische Bilder bei Männern zu einer deutlichen Schmerzmodulation führen (Meagher, Arnau & Rhudy, 2001) und dass schmerzassoziierte Bilder mit einer stärkeren Modulation einhergehen als negativ-valente Bilder ohne Schmerzassoziation (De Wied & Verbaten, 2000). Dementsprechend wurden in unseren Studien männlichen Probanden erotische bzw. schmerzassoziierte und neutrale Bilder gezeigt, während sie ihre Hand auf eine 0°C kalte Aluminiumfläche legten. Abhängige Variablen waren neben der neuronalen Schmerzreaktion auch Schmerzmaße auf Verhaltens- und subjektiver Ebene in den verschiedenen Emotionsbedingungen.

4.1 Induktion von Emotionen durch Bilder

Subjektive Einschätzungen und physiologische Erregung. Die subjektiven Einschätzungen der Probanden zeigen, dass durch die emotionalen Bilder positive und negative Emotionen ausgelöst werden konnten. Die positiv-valenten, erotischen Bilder lösten neben sexueller Erregung auch Freude aus und waren mit einer erhöhten positiven Valenz assoziiert. In der Vorstudie gingen die positiv-valenten Bilder zudem mit einer erhöhten subjektiven Erregung einher, während in der fMRT-Studie zwar keine erhöhte subjektive, jedoch eine erhöhte physiologische Erregung, gemessen durch die EDA, festgestellt wurde. Die negativ-valenten, schmerzassoziierten Bilder lösten vor allem Ekel, Mitleid und Trauer aus und gingen sowohl in der Vorstudie als auch in der fMRT-Studie mit einer erhöhten subjektiven Erregung einher. Auch eine leicht erhöhte physiologische Erregung konnte in der fMRT-Studie während der Präsentation der negativ-valenten Bilder festgestellt werden, nicht jedoch in der Vorstudie. Im Gegensatz zu den fMRT-Studien zeigte sich in beiden Vorstudien keine signifikant erhöhte physiologische Erregung während der Darbietung der emotionalen Bilder. Möglicherweise

interagieren die emotionalen Bilder mit dem Setting der Studien. Während die Vorstudien in einem relativ ruhigen Raum stattfanden, in dem die Probanden während der Untersuchung bequem auf einem Stuhl saßen, lagen sie in den fMRT-Studien mit der Anweisung sich möglichst wenig zu bewegen in der relativ engen Röhre des Scanners und waren zusätzlich starkem Lärm ausgesetzt. Die Untersuchungen im Scanner gingen daher vermutlich mit einem stärkeren Stresserleben einher, das im Zusammenspiel mit den emotionalen Bildern zu einer erhöhten physiologischen Erregung geführt haben könnte. Eine solche Interaktion könnte die unterschiedlichen Ergebnisse der Vor- und fMRT-Studien hinsichtlich der physiologischen Erregung erklären.

Funktionelle Daten. Die Auswertung der funktionalen Daten zeigte wie erwartet eine signifikante Aktivierung im visuellen Kortex sowohl für die positiven als auch für die negativen Emotionen. Diese Aktivierung spiegelt möglicherweise die motivationale Bedeutung der emotionalen Bilder wider (Schäfer, Schienle & Vaitl, 2005). Während der Präsentation der erotischen Bilder zeigte sich im Vergleich zu der neutralen Kontrollbedingung zudem eine stärkere Aktivierung im ACC. Gemäß der Einteilung des zingulären Kortex durch Vogt (2005) tritt diese Aktivierung im prägenualen ACC und im anterioren mittigen zingulären Kortex auf. Während die Region des mittigen zingulären Kortex v.a. mit kognitiven und aufmerksamkeitsbezogenen Prozessen in Verbindung gebracht wird, ist der ACC vermutlich an der Evaluation emotionaler Informationen und der Regulierung emotionaler Reaktionen beteiligt (Bush et al., 2000). In anderen emotionsverarbeitenden Strukturen traten keine signifikanten Aktivierungen durch die positiven bzw. negativen Emotionen auf. Zum Teil lässt sich dies möglicherweise durch das von uns gewählte Blockdesign der Studie und durch die wiederholte Darbietung der Bilder in den zwei Experimentalsitzungen erklären. Diese Art des Designs begünstigt vermutlich eine Habituation der neuronalen Reaktion der Probanden auf die emotionalen Stimuli. Eine Abnahme der neuronalen Reaktion auf wiederholt dargebotene Stimuli, die keine Konsequenzen nach sich ziehen, ist ein adaptiver Prozess, der kognitive oder aufmerksamkeitsbezogene Ressourcen für überlebenswichtige Reize sichert (Wedig, Rauch, Albert & Wright, 2005). Für die Amygdala, aber auch für andere Strukturen wie z.B. dem PFC, wurde eine solche Habituation auf wiederholt dargebotene emotionale Gesichtsausdrücke in verschiedenen Studien berichtet (Phillips et al., 2001; Wedig et al., 2005; Wright, Fischer, Whalen, McInerney, Shin & Rauch, 2001). Da in unseren Studien keine emotionalen Gesichtsausdrücke als Stimuli verwendet und die einzelnen Bilder weniger häufig gezeigt wurden, ist die Vergleichbarkeit dieser Studien mit unseren Studien jedoch

eingeschränkt. Zu der wiederholten Darbietung emotionaler Bilder in zwei verschiedenen Sitzungen führten Stark und Kollegen (2004) eine Studie zur Retest-Reabilität durch und zeigten einen stark reduzierten Effekt emotionaler Bilder in der zweiten Sitzung. Schäfer und Kollegen (2005), die ein Blockdesign mit einem Event-related Design verglichen, berichten eine geringere Aktivierung im Blockdesign bei Angst, nicht jedoch bei Ekel. Der von ihnen verwendete Block war jedoch wesentlich kürzer als in unserer Studie, so dass die Vergleichbarkeit der Blockdesigns fraglich ist. Die trotz des möglicherweise ungünstigen Designs unserer Studien festgestellten neuronalen Aktivierungen in verschiedenen emotionsverarbeitenden Strukturen deuten auf eine erfolgreiche Emotionsinduktion hin.

Der Vergleich der beiden emotionalen Bildkategorien (positiv vs. negativ) zeigte eine erhöhte Aktivierung im prägenualen ACC, im posterioren mittleren zingulären Kortex sowie im PFC bei den positiv-valenten Bildern. Die negativ-valenten Bilder lösten im Vergleich zu den positiv-valenten Bildern keine stärkere Aktivierung in den interessierenden Regionen aus. Insgesamt scheinen damit die erotischen Bilder eine stärkere neuronale Reaktion hervorgerufen zu haben als die schmerzassoziierten Bilder. Ein ähnlicher Befund zeigte sich in einer Studie von Sabatinelli und Kollegen, die eine stärkere neuronale Reaktion auf erotische als auf negativ-valente Bilder im visuellen Kortex fanden (Sabatinelli, Fleisch, Bradley, Fitzsimmons & Lang, 2004).

4.2 Schmerzinduktion

Verhaltensdaten und subjektive Schmerzmaße. Einige der untersuchten Probanden signalisierten keinen Schmerzbeginn oder gaben in den subjektiven Einschätzungen an, keinen Schmerz empfunden zu haben. Diese Probanden wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Alle anderen Probanden empfanden den modifizierten CPT als schmerzhaft, wobei zum Teil große interindividuelle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung bzw. der Schmerzreaktion zu beobachten waren. Von den insgesamt 122 Probanden aller vier Studien waren fast die Hälfte der Probanden Nonresponder hinsichtlich der Toleranz, d.h. diese Probanden zogen ihre Hand nicht von dem Schmerzreiz zurück. Diese hohe Anzahl an Nonrespondern scheint jedoch nicht auf die modifizierte Version des CPT zurückzuführen zu sein, da auch andere Autoren einen hohen Anteil an Nonrespondern bei dem herkömmlichen CPT berichten (z.B. Papafragou, Rolke, Birklein, Hansen, Magerl & Treede, 2005).

Werden die in unseren Studien erhobenen mittleren Werte der verschiedenen Schmerzmaße mit denen der Studien von De Wied und Verbaten (2000) bzw. Meagher und Kollegen (2001) verglichen, zeigt sich, dass unser modifizierter CPT etwas schwächere subjektive Schmerzeinschätzungen provozierte und mit einer höheren Toleranz und Schwelle einherging

als die herkömmliche Version des CPT. Da die Messzeitpunkte und die verwendeten Skalen zwischen den Studien jedoch zum Teil differieren, lassen sich die in den verschiedenen Studien erhobenen Werte nur unter Vorbehalt miteinander vergleichen.

Auch zwischen den einzelnen Studien unserer Arbeitsgruppe gibt es Unterschiede in den Mittelwerten der verschiedenen Schmerzmaße. Während die Mittelwerte der beiden fMRT-Studien sehr ähnlich sind, unterscheiden sich die mittleren Werte der beiden Vorstudien relativ stark voneinander und von den Werten der fMRT-Studien. Vor allem die Probanden der Vorstudie 2 berichteten im Mittel einen geringeren subjektiven Schmerz und hatten eine größere mittlere Schmerztoleranz, aber auch eine geringere Schmerzschwelle. Möglicherweise lassen sich diese Differenzen durch die unterschiedlichen Räumlichkeiten und den damit einhergehenden Raumtemperaturunterschieden bei den verschiedenen Studien erklären. So wurden die beiden fMRT-Studien in einem klimatisierten Raum mit gleichbleibender Temperatur durchgeführt, während die Vorstudien in einem nicht klimatisierten Raum zu unterschiedlichen Jahreszeiten und mit dementsprechenden Schwankungen in der Raumtemperatur stattfanden. Die Vorstudie 2 wurde im Sommer und Herbst erhoben, die Erhebung von Vorstudie 3 fand im Winter statt. Strigo und Kollegen (2000) zeigten, dass Kältestimuli weder in einer warmen (35°C) noch in einer kühlen (15°C) Umgebung als schmerzhaft eingestuft wurden, wohl aber in einer Umgebung mit einer mittleren Raumtemperatur (25°C). Da die Raumtemperatur in den Vorstudien nicht gemessen wurde, sind jedoch keine sicheren Aussagen über diesen potentiellen Einflussfaktor möglich. Die Vergleichbarkeit der subjektiven Schmerzeinschätzungen zwischen Vor- und fMRT-Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Skalen, die verwendet wurden (100mm-VAS in den Vorstudien vs. 11-stufige Balkenskala in den fMRT-Studien), möglicherweise eingeschränkt. Eine Neuskalierung der Daten der Vorstudien zeigt jedoch, dass die Probanden der Vorstudie 3 ähnliche subjektive Schmerzeinschätzungen abgaben wie die Probanden der beiden fMRT-Studien. Die Abweichungen in den subjektiven Schmerzeinschätzungen in Vorstudie 2 gehen daher vermutlich eher auf die höheren Raumtemperaturen während der Erhebung dieser Studie im Sommer zurück.

Funktionelle Daten. Aufgrund der signifikanten Befunde der Interaktionskontraste in einigen der ROI-Analysen lassen sich die Haupteffekte der Schmerzstimulation vs. Kältestimulation zum Teil nur schwer interpretieren. Daher wurden in einer gemeinsamen Analyse beider fMRT-Studien nur die Schmerz- und Kältestimulationen unter der neutralen Kontrollbedingung berücksichtigt. Diese Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse wie die

getrennten Analysen der Schmerz- und Kältestimulation unter emotionalen und neutralen Bedingungen beider Studien.

Die Auswertung der funktionellen Daten zeigte für beide fMRT-Studien Aktivierungen in den schmerzverarbeitenden Strukturen (ACC, linke Insula, linker S2 und PFC) während der Schmerzstimulation. Die in den beiden Studien identifizierten Cluster im ACC überschneiden sich größtenteils und liegen entsprechend der Aufteilung von Vogt (2005) im prägenualen und im anterioren mittigen zingulären Kortex. Werden die Daten der Probanden, die an beiden Studien teilgenommen haben, zusammen ausgewertet und wird dabei nur die Schmerzstimulation während der neutralen Bilder berücksichtigt, ist das Cluster kleiner und liegt eher im anterioren mittigen zingulären Kortex. Die in den beiden Studien identifizierten Cluster in der linken Insula überschneiden sich ebenfalls und liegen eher im posterioren Teil der Insula, wobei sich das in der zweiten Studie identifizierte Cluster stärker in den anterioren Teil der Insula erstreckt. Wird nur die Schmerzstimulation während der neutralen Bilder bei den Probanden, die an beiden Studien teilnahmen, analysiert, liegt das Cluster eher posterior. Auch im linken S2 wurden in beiden Studien Aktivierungen gefunden. Die Wahrscheinlichkeitsangaben der Atlanten für die Zugehörigkeit der Peak-Voxel zum S2 fallen zum Teil jedoch sehr gering aus. Viele der Peak-Voxel scheinen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in anderen Strukturen (z.B. der Insula) zu liegen. Die Cluster, die in den ROI-Analysen identifiziert wurden, liegen eher im anterioren Bereich der den S2 umfassenden Maske der ROI-Analysen. In beiden Studien wurden auch im PFC Aktivierungen identifiziert. Die Peak-Voxel dieser Cluster liegen v.a. im superioren frontalen Gyrus, im Frontalpol und im parazingulären Gyrus. In der gemeinsamen Auswertung der beiden Studien wurden im PFC zusätzliche Cluster gefunden, deren Peak-Voxel v.a. im mittleren frontalen und im inferioren frontalen Gyrus lokalisiert sind. In der ersten Studie wurde zudem ein Cluster im linken Thalamus festgestellt. Eine Aktivierung im linken Thalamus zeigte sich auch in der gemeinsamen Auswertung der beiden fMRT-Studien. In der gemeinsamen Analyse der Schmerzstimulationen während der neutralen Bilder beider Studien zeigte sich zudem eine Aktivierung im linken S1.

Unsere Hypothesen bezüglich der Aktivierung schmerzverarbeitender neuronaler Strukturen durch die Stimulation mit dem modifizierten CPT konnten damit bestätigt werden. Insgesamt belegen sowohl die Verhaltensdaten und subjektiven Schmerzeinschätzungen als auch die funktionellen Daten eine erfolgreiche Schmerzinduktion durch den modifizierten CPT.

4.2.1 Responder vs. Nonresponder.

Ebenso wie in anderen Studien zeigten sich auch in unseren Untersuchungen große interindividuelle Unterschiede in den Reaktionen auf den Schmerzreiz. Während viele Studien untersuchen, wie individuelle Reaktionen auf einen Schmerzreiz durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden können, werden die Unterschiede in den Reaktionen zwischen Individuen häufig vernachlässigt. Dabei haben interindividuelle Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung wichtige Implikationen sowohl für die Schmerzforschung als auch für den klinischen Anwendungsbereich (Nielsen, Price, Vassend, Stubhaug & Harris, 2005). So wird vermutet, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhter Schmerzsensitivität und chronischen Schmerzerkrankungen gibt (Diatchenko et al., 2005; Nielsen et al., 2005).

Nielsen und Kollegen (2005) stellten in einer Studie mit gesunden Probanden, denen ein Hitzestimulus appliziert wurde, fest, dass interindividuelle Unterschiede 60% der Varianz in den Schmerzeinschätzungen erklärten, während die Stimulusintensität nur 40% der Varianz aufklärte. Die Antwortspanne von Patienten auf experimentelle Stimuli ähnlicher Intensität oder vergleichbarer klinischer Prozeduren kann von „kein Schmerz“ bis „schlimmster vorstellbarer Schmerz“ reichen (Dionne, Bartoshuk, Mogil & Witter, 2005). Coghill und Kollegen fanden auch bei gesunden Probanden große Unterschiede in der Wahrnehmung der Schmerzintensität. So wurde ein Hitzestimulus auf einer 10 stufigen Skala von dem empfindlichsten Probanden mit 8,9 und von dem am wenigsten sensitiven Probanden mit 1,05 eingestuft (Coghill, McHaffie & Yen, 2003). In unseren fMRT-Studien stellten wir eine ähnliche Streuung auf der elfstufigen Intensitätsskala und auf der Affektskala fest. Auch die Einschätzungen auf den VAS-Skalen der Vorstudien verdeutlichen die starken interindividuellen Unterschiede in der wahrgenommenen Schmerzintensität und im Schmerzaffekt.

Coghill und Kollegen untersuchten die neuronalen Korrelate der interindividuellen Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung. Sie stellten fest, dass der ACC, der PFC und der S1 - Regionen, die mit der Schmerzverarbeitung assoziiert werden - häufiger und stärker bei Individuen mit hohen Schmerzintensitätseinschätzungen aktiviert waren als bei Probanden mit geringen Schmerzintensitätseinschätzungen (Coghill et al., 2003). Die Autoren weisen darauf hin, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der Aktivität thalamischer Regionen, die eine wichtige Rolle bei der afferenten Transmission der nozizeptiven Informationen spielen, zwischen hochsensitiven und niedrigsensitiven Probanden zeigten. Dieser Befund weist darauf hin, dass sich der afferente Input, der auf thalamischer Ebene verarbeitet wurde, bei beiden Probandengruppen nicht unterscheidet und damit keine unterschiedliche Sensitivität

spinaler oder peripherer afferenter Mechanismen für die Variabilität zwischen den Individuen verantwortlich gemacht werden kann. Die Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang die Rolle kognitiver Einflüsse, die auf supraspinaler Ebene verarbeitet werden, und verweisen auf den Einfluss von Erwartungen und vergangener Erfahrungen auf die subjektive Wahrnehmung von Schmerz (Coghill et al., 2003). So können schmerzhaftere Erfahrungen in der Vergangenheit den individuellen Ankerpunkt und die Skalenbreite für die subjektive Bewertung eines Schmerzreizes verschieben (Dar, Ariely & Frenk, 1995).

Es sind nicht nur Unterschiede in den subjektiven Schmerzeinschätzungen zu beobachten, sondern ebenfalls in der Schmerztoleranz. So wurden in experimentellen Schmerzstudien, die die Schmerztoleranz von Probanden untersuchten, Probanden beobachtet, die die Schmerzstimulation nach wenigen Sekunden abbrachen, während andere Probanden den gleichen Schmerzreiz mehrere Minuten aushielten (siehe z.B. Berntzen & Sen, 1986; Greenstein, 1984; Janssen, Spinhoven & Brosschot, 2001; Zelman, Howland, Nichols & Cleeland, 1991). Auch in unseren Studien gab es bei der Toleranz einen hohen Anteil an Nonrespondern, d.h. Probanden, die die Schmerzstimulation mit dem modifizierten CPT sechs Minuten lang tolerieren konnten. Papafragou und Kollegen (2005) verglichen die Schmerzempfindlichkeit von Probanden in einem herkömmlichen Cold-Pressor Test (CPT) mit den sensorischen Maßen einer quantitativen sensorischen Testung. Dazu teilten sie ihre Probanden in zwei Gruppen ein: CPT-insensitiv und CPT-sensitiv. Probanden, die die Eiswasser-Stimulation für drei Minuten tolerieren konnten, wurden als CPT-insensitiv eingestuft. Die „sensitive“ Gruppe umfasste 20 Probanden, der „insensitiven“ Gruppe wurden 29 Probanden zugeordnet. Bei dem Vergleich dieser beiden Gruppen stellten die Autoren fest, dass die Probanden, die den Kälteschmerz tolerierten, auch signifikant erhöhte Kälteschmerz-, Hitzeschmerz- und Druckschmerzschwellen aufwiesen. Probanden, die unempfindlich gegenüber Kälteschmerz sind, sind auch gegenüber anderen thermischen und mechanischen Schmerzreizen weniger empfindlich. Nach Ansicht der Autoren weist dieser Befund auf die Unabhängigkeit der Schmerzempfindlichkeit von einzelnen nozizeptiven Rezeptorstrukturen hin und lässt eine genetische Basis für die Schmerzempfindlichkeit vermuten (Papafragou, Rolke, Birklein, Hansen, Magerl & Treede, 2005).

Um mögliche neuronale Aktivierungsunterschiede zwischen Probanden mit hoher bzw. niedriger Toleranz untersuchen zu können, wurden die Probanden, die an unseren fMRT-Studien teilnahmen, entsprechend ihrer Schmerztoleranz in Responder und Nonresponder eingeteilt. Bei dem Vergleich der funktionellen Daten beider Probandengruppen zeigten sich in der zweiten fMRT-Studie signifikante Aktivierungsunterschiede während der

Schmerzstimulation. Die Responder zeigten eine stärkere Aktivierung im rechten Frontalpol, im parazingulären Gyrus und im ACC sowie in einer Region in der rechten Hemisphäre, in der die Insula und das Putamen lokalisiert sind. Wird der Kontrast Schmerz > Kälte getrennt für die beiden Probandengruppen ausgewertet, zeigt sich nur bei den Respondern eine Aktivierung in den Schmerz verarbeitenden Regionen. Aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsdauer und der Stimulationseigenschaften des CPT lassen sich diese Aktivierungsunterschiede jedoch nicht unbedingt als ein Zeichen für eine unterschiedliche neuronale Verarbeitung in den beiden Gruppen deuten. Stattdessen können die Aktivierungsunterschiede möglicherweise auf eine Abnahme der Schmerzempfindung im Laufe der sechsminütigen Schmerzstimulation bei den Nonrespondern zurückgehen. Während die Responder ihre Hand von dem Schmerzreiz zurückzogen, sobald sie ihn als zu schmerzhaft empfanden, ließen die Nonresponder ihre Hand auf dem schmerzenden Stimulus liegen. Für den herkömmlichen Cold-Pressor Test wird eine unterschiedliche Schmerzqualität während einer länger anhaltenden Stimulation berichtet. Der Kälteschmerz hat zunächst eine klare und starke sensorische Qualität mit steigender Intensität, die ihr Maximum nach zwei bis vier Minuten Exposition erreicht. Anschließend kommt es zu einer Reduktion des Schmerzes, einhergehend mit einem Taubheitsgefühl (Eccleston, 1995). Dieser vermutlich interindividuell unterschiedlich verlaufende Prozess führte in unseren Untersuchungen wahrscheinlich dazu, dass zumindest einige der Nonresponder gegen Ende der Schmerzstimulation keinen oder kaum noch Schmerz empfanden. Um eventuell auftretende Aktivierungsunterschiede genauer untersuchen zu können, sollte in zukünftigen Studien auch erfasst werden, ab welchem Zeitpunkt die Probanden den Schmerzreiz nicht mehr als schmerzhaft empfinden.

4.3 Schmerzmodulation

4.3.1 Schmerzschwelle, -toleranz und subjektive Schmerzmaße.

Die positiven Emotionen führten in Vorstudie 2 zu einer erhöhten Schmerzschwelle und einem erniedrigten Schmerzaffekt. In der ersten fMRT-Studie konnte allerdings kein bedeutsamer Einfluss der positiven Emotionen festgestellt werden, wobei die Schmerzschwelle nur knapp die Signifikanzgrenze verfehlte. Die deskriptiven Daten zeigen auch in dieser Studie eine höhere Schwelle bei den positiven Emotionen. Die negativen Emotionen hatten weder in der Vorstudie noch in der fMRT-Studie einen modulierenden Einfluss auf die verschiedenen Schmerzmaße. Der Vergleich des positiven Modulationsmaßes mit dem negativen Modulationsmaß der Schwelle für die Probanden, die an beiden fMRT-

Studien teilgenommen haben, zeigt, dass die positiv-valenten und negativ-valenten Bilder zu einer unterschiedlichen Modulation der Schwelle führten. Die positiven Emotionen gingen mit einer erhöhten Schmerzschwelle, die negativen Emotionen mit einer erniedrigten Schmerzschwelle einher. Der Unterschied zwischen den Modulationsmaßen verfehlte jedoch knapp die Signifikanzgrenze. Zum Teil lassen sich die Befunde möglicherweise auf die geringen Stichproben für die Schmerztoleranz und für die subjektiven Schmerzeinschätzungen aufgrund der Einteilung in Responder und Nonresponder zurückführen, wobei jedoch auch das Eta-Quadrat nur einen sehr geringen Einfluss der emotionalen Bedingungen auf die Schmerzmaße zeigte. Insgesamt haben sich damit die von uns aufgestellten Hypothesen zur Schmerzmodulation durch Emotionen auf der Verhaltens- und der subjektiven Ebene nicht bestätigt. Die Ergebnisse der Vorstudie 2 deuten zwar auf eine schmerzreduzierende Wirkung positiver Emotionen hin, diese Befunde konnten jedoch in der fMRT-Studie nicht repliziert werden. Die negativen Emotionen führten weder in der Vorstudie noch in der fMRT-Studie bei den Verhaltensmaßen oder den subjektiven Schmerzeinschätzungen zu einer Modulation.

Als Ursache für die nicht nachweisbare Modulation durch die negativen Emotionen lassen sich verschiedene Gründe aufführen. So ist es denkbar, dass durch das in unseren Studien verwendete Bildmaterial nicht ausreichend starke negative Emotionen induziert wurden. Bei der Auswahl des negativen Bildmaterials orientierten wir uns an Befunden von De Wied und Verbaten (2001), die eine verringerte Schmerztoleranz bei schmerzassoziierten im Vergleich zu nicht-schmerzassoziierten negativ-valenten Bildern feststellten. Die Auswahl der Bilder erfolgte in unserer Arbeitsgruppe jedoch nach einem anderen Kriterium, da wir neben der Schmerzassoziation auch die generelle negative Valenz und die Erregung berücksichtigen wollten. Die Schmerzassoziation wurde in unseren Modulationsstudien nicht erhoben, da wir die Probanden durch eine solche Abfrage nicht in ihren Schmerzeinschätzungen bzw. den Schmerzreaktionen beeinflussen wollten. Als Anhaltspunkt für die Schmerzassoziation liegen damit nur die in Vorstudie 1 erhobenen Werte vor. Die mittlere Schmerzassoziation unseres Bildmaterials liegt unter den Werten von De Wied und Verbaten (2001). Die Einschätzungen zu negativer Valenz, Erregung und Schmerzassoziation in der ersten Vorstudie fielen allgemein schwächer aus als von uns erwartet, wobei dies möglicherweise auf eine Habituation während der Bewertungen der 60 negativen und 30 neutralen Bilder zurückzuführen ist. Im Vergleich zu den mittleren Valenzeinschätzungen bei De Wied und Verbaten (2001) gaben die Probanden in unseren Studien zudem eine geringere negative Valenz an. Möglicherweise konnten wir aufgrund dieser anscheinend weniger starken

Induktion negativer Emotionen die Befunde von De Wied und Verbaten nicht replizieren. Für diese Vermutung sprechen auch die Befunde zur neuronalen Aktivierung. Die negativen Bilder lösten nur im visuellen Kortex eine stärkere Aktivierung aus als die neutralen Bilder, wobei dies vermutlich zum Teil auch auf das Design der Studie zurückzuführen ist.

Trotz desselben Designs lösten die positiven Emotionen mehr Aktivierung in einigen Strukturen (ACC, PFC) aus als die negativen Emotionen. Dennoch zeigte sich in der fMRT-Studie keine signifikante schmerzmodulierende Wirkung positiver Emotionen auf die subjektiven und verhaltensbezogenen Schmerzmaße, während in der Vorstudie ein solcher Einfluss zu beobachten war. Die mittlere Valenzeinschätzung für die positiven Emotionen in Vorstudie 2 fällt im Vergleich zu den Einschätzungen in der Studie von Meagher und Kollegen (2001), auf deren Befunden wir unsere Auswahl positiv-valenter Bilder stützten, und auch im Vergleich zu den Einschätzungen in unserer fMRT-Studie relativ hoch aus. Die Einschätzungen bezüglich Freude und sexueller Erregung fallen in der Vorstudie und der fMRT-Studie recht ähnlich aus. Möglicherweise interagiert das Setting (Untersuchung im Scanner vs. Untersuchung außerhalb des Scanners) mit der Beeinflussung des eigenen Befindens durch die erotischen Bilder, so dass es im Scanner im Durchschnitt zu keiner Modulation im Verhalten und auf subjektiver Ebene kam.

Möglicherweise lassen sich die unterschiedlichen Befunde in den beiden Studien zur Schmerzmodulation durch positive Emotionen zum Teil auch dadurch erklären, dass die subjektiven Schmerzeinschätzungen der Nonresponder hinsichtlich Affekt und Intensität in den Vor- und in den fMRT-Studien unterschiedlich erhoben wurden. Die Verwendung verschiedener Skalen könnte Einfluss auf die Schmerzeinschätzungen gehabt haben. Möglicherweise lässt sich eine Modulation dieser subjektiven Maße mit der herkömmlichen 100mm Visuellen Analog Skala, die differenziertere Einschätzungen erlaubt, eher nachweisen als mit der Computerversion, auf der zwischen elf Abstufungen gewählt werden muss. Jensen, Karoly und Braver (1986) zeigten jedoch, dass Skalen mit unterschiedlich vielen Antwortkategorien zu ähnlichen Schmerzeinschätzungen führen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Befunde in den beiden Studien auf die Verwendung verschiedener Schmerzskaalen zurückzuführen sind.

Bei der Erklärung der Befunde zur Modulation sind neben den Einflussfaktoren methodischen Ursprungs auch die Annahmen der verschiedenen Theorien zur Schmerzmodulation zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Studien unserer Arbeitsgruppe spiegeln die generelle Befundlage der Schmerzmodulationsstudien wider. Während viele Studien (z.B. Meagher et al., 2001; Rainville, 2004; u. a., siehe Abschnitt 1.4.1.2) eine Modulation von Schmerz in

Form einer Schmerzreduktion durch positive Emotionen nachweisen konnten, widersprechen sich die Befunde zur Schmerzmodulation durch negative Emotionen. Die widersprüchlichen Befunde lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass die von den verschiedenen Theorien postulierten Wirkmechanismen bezüglich der negativen Emotionen je nach Situation und spezieller Emotion unterschiedlich greifen oder sich gegenseitig beeinflussen.

Die Theorien zur Schmerzmodulation durch Emotionen sagen einheitlich eine Reduktion des Schmerzes durch positive Emotionen vorher. Ob die Beeinflussung durch die positiven Emotionen über die in der Theorie des „Motivational Priming“ postulierten Motivationssysteme oder durch kognitive Bewertungsprozesse oder möglicherweise durch eine Kombination dieser beiden Prozesse initiiert werden, kann mit unseren Daten nicht beantwortet werden. Neben dem Einfluss der Valenz muss ebenfalls der Einfluss von Aufmerksamkeitsprozessen berücksichtigt werden. So zieht positives Stimulusmaterial die Aufmerksamkeit vermutlich verstärkt auf sich, was ebenfalls in einer Reduktion des Schmerzerlebens resultieren kann. Um Aussagen über den tatsächlichen Einfluss dieser verschiedenen Faktoren machen zu können, sollten Modulationsstudien durchgeführt werden, die diese Faktoren explizit erfassen und abstufen.

Zu den Auswirkungen negativer Emotionen auf das Schmerzerleben lassen sich unterschiedliche Vorhersagen aus den verschiedenen Theorien ableiten. Da die Probanden in unseren Studien keiner lebensgefährlichen Situation ausgesetzt waren und auch die Emotionseinschätzungen auf ein eher moderates Ausmaß an Angsterleben schließen lassen, können die Vorhersagen des Perceptual-Defensive-Recuperative-Models von Bolles und Fanselow (1980) nicht auf unsere Studien angewendet werden. Die in unseren Studien verwendeten negativ-valenten Bilder lösten vor allem Ekel und in etwas geringerem Ausmaß auch Mitleid und Trauer aus. Ob diese Emotionen das von Lang (1995) postulierte aversive Motivationssystem in gleichem Maße aktivieren, ist unklar. Ekel als die vorherrschende Emotion löst vermutlich Vermeidungstendenzen aus und aktiviert so das aversive Motivationssystem, das Schmerzreaktionen bahnt, so dass es entsprechend dieser Theorie zu einem verstärkten Schmerzerleben kommen sollte. Die Theorie der Beeinflussung kognitiver Prozesse durch Emotionen sagt ebenfalls ein verstärktes Schmerzerleben vorher, wobei die Auswirkungen negativer Emotionen auf die kognitiven Bewertungsprozesse vermutlich geringer sind als die Auswirkungen positiver Emotionen, so dass auch der Effekt negativer Emotionen auf die Schmerzwahrnehmung und die Schmerzreaktionen geringer ausfallen sollte. Während diese Theorien ein verstärktes Schmerzerleben bei negativen Emotionen vorhersagen, lässt die Entziehung von Aufmerksamkeitsressourcen vom Schmerzreiz durch

das negative Stimulusmaterial eher auf ein verringertes Schmerzerleben schließen. Möglicherweise heben sich in diesem Fall die von den verschiedenen Theorien zur Schmerzmodulation durch Emotionen postulierten Wirkmechanismen gegenseitig auf. Inwieweit sich diese verschiedenen Wirkmechanismen gegenseitig verstärken oder inhibieren ist unklar. Da die potentiellen Einflussfaktoren, wie motivationale, kognitive oder aufmerksamkeitsbezogene, in unseren Studien nicht erhoben wurden, lassen sich darüber keine Aussagen machen.

4.3.2 Neuronale Aktivierung

Auf neuronaler Ebene zeigten sich sowohl für die positiven als auch für die negativen Emotionen Interaktionen mit der neuronalen Schmerzreaktion. Die positiven Emotionen gingen entsprechend der Hypothesen mit einer verringerten Aktivierung in einigen Schmerz verarbeitenden Regionen (Insula, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex) einher. Eine möglicherweise mit der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse einhergehende erhöhte Aktivierung kortikaler und subkortikaler Strukturen konnte für die positiven Emotionen im Vergleich mit der neutralen Kontrollbedingung nicht nachgewiesen werden. Wird jedoch die Modulation durch die positiven Emotionen mit der durch die negativen Emotionen verglichen, zeigt sich eine stärkere Aktivierung während der positiven Modulation in Strukturen, die mit der Initiierung und Umsetzung schmerzmodulierender Prozesse in Zusammenhang gebracht werden, nämlich im ACC, in der Amygdala, in den Basalganglien und im Mittelhirn.

Die Deaktivierungen in einigen der schmerzverarbeitenden neuronalen Strukturen während der positiven Emotionen deuten auf einen verringerten nozizeptiven Input oder auf eine Modulation der durch den Schmerz hervorgerufenen Aktivierung in diesen Regionen durch modulierende Prozesse seitens anderer Strukturen hin. Die stärkere Aktivierung einiger Strukturen (ACC, Amygdala, Basalganglien und Mittelhirn), die mit Schmerz modulierenden Prozessen in Verbindung gebracht werden, bei den positiven im Vergleich zu den negativen Emotionen, ist möglicherweise ein Zeichen dafür, dass positive Emotionen entsprechende modulierende Prozesse leichter initiieren können als negative Emotionen. Eine alternative Erklärung für die stärkere Aktivierung und die potentiell stärkere Initiierung Schmerz modulierender Prozesse durch die positiven Emotionen könnte eine gelungenere, d.h. stärkere Induktion positiver Emotionen im Vergleich zu den negativen Emotionen sein.

Für die negativen Emotionen wurde eine erhöhte neuronale Schmerzreaktion in der linken anterioren Insula festgestellt. In den anderen schmerzverarbeitenden Strukturen wurde entgegen unseren Hypothesen keine erhöhte Aktivierung während der Schmerzstimulation

beobachtet. Stattdessen wurde eine geringere Aktivierung in Arealen des ACC, des PFC und der linken medialen Insula festgestellt. Entsprechend unseren Hypothesen gingen die negativen Emotionen mit einer verringerten Aktivierung in den Basalganglien einher. Im Vergleich zur Modulation durch positive Emotionen wurde bei der Modulation durch negative Emotionen eine stärkere Aktivierung der linken anterioren Insula und des PFC beobachtet. Die anteriore Insula wird mit Meta-Repräsentationen des Körperzustandes in Verbindung gebracht. Möglicherweise beeinträchtigt das Zusammenspiel von Schmerzreiz und negativen Emotionen die Homöostase stärker als der Schmerzreiz in Kombination mit positiven Emotionen. Über Verbindungen der Insula zum PFC werden möglicherweise Prozesse zur Wiederherstellung der Homöostase angestoßen.

Die Befunde für die negativen Emotionen sind widersprüchlich. Es zeigten sich zwar Interaktionen zwischen der neuronalen Schmerzverarbeitung und den negativen Emotionen. Die Befunde sprechen jedoch weder eindeutig für eine erhöhte noch eindeutig für eine verringerte nozizeptive neuronale Verarbeitung. Damit spiegeln die neuronalen Befunde die entgegen unseren Hypothesen nicht eingetretene Schmerzmodulation durch die negativen Emotionen auf der Verhaltens- und subjektiven Ebene wider.

Insgesamt betrachtet zeigen die Befunde, dass es auf neuronaler Ebene zu einer Interaktion zwischen dem emotionalen Erleben und der Schmerzverarbeitung kommt. Die Aktivierungsunterschiede in Abhängigkeit von der emotionalen Bedingung, die zumindest bei den positiven Emotionen auf eine Schmerzreduktion hindeuten, gehen jedoch nicht signifikant mit einer Modulation auf Verhaltens- oder subjektiver Ebene einher. Die Art und Weise, auf die neuronale Prozesse Einfluss auf die Schmerzempfindung und die Schmerzreaktionen ausüben, ist noch unklar. So wurden zwar Zusammenhänge zwischen neuronalen Aktivitätsänderungen in einigen Strukturen und Änderungen in den Schmerzmaßen nachgewiesen, kausale Ursache-Wirkungszusammenhänge lassen sich daraus jedoch nicht ableiten. Wird angenommen, dass Aktivierungsunterschiede in schmerzverarbeitenden Strukturen gewöhnlich veränderte Schmerzwahrnehmungen und Reaktionen verursachen oder zumindest mit ihnen einhergehen, stellt sich die Frage, warum dies in unseren Studien nicht der Fall war. Möglicherweise sind die in unseren Studien aufgetretenen Aktivierungsunterschiede zu gering, um eine Modulation auf Verhaltens- oder subjektiver Ebene zu erzielen. Eine alternative Erklärung für die Aktivierungsunterschiede könnte eine durch den Schmerz veränderte Emotionsverarbeitung mit entsprechenden Aktivierungsänderungen in emotionsverarbeitenden Strukturen darstellen. Ein solcher Erklärungsansatz könnte die Befunde jedoch nur zum Teil erklären, da Strukturen wie der

primäre und sekundäre somatosensorische Kortex eher an der Schmerzverarbeitung als an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind. Auch die in den Korrelationsanalysen gefundenen Zusammenhänge zwischen den Aktivierungsänderungen und den subjektiven und verhaltensbezogenen Modulationsmaßen sprechen dagegen, die Befunde ausschließlich auf eine veränderte emotionale Verarbeitung zurückzuführen. Andere Studien berichten ebenfalls Zusammenhänge zwischen neuronalen Aktivierungsänderungen und Schmerzmaßen. Tracey und Kollegen (2002) fanden z.B. Zusammenhänge zwischen Aktivierungsänderungen im PAG und Änderungen in subjektiven Schmerzeinschätzungen. Diese Befunde zeigen, dass neuronale Aktivierungsänderungen mit einer Modulation der Schmerzwahrnehmung einhergehen können.

4.3.3 Interindividuelle Unterschiede

Die Modulationsmaße auf Verhaltens- und subjektiver Ebene korrelieren zum Teil mit neuronalen Aktivierungsunterschieden zwischen der neutralen Kontrollbedingung und der emotionalen Bedingung während der Schmerzstimulation. Entsprechende Zusammenhänge wurden sowohl in einigen der schmerzverarbeitenden Strukturen (ACC, Insula, PFC) als auch in Strukturen, die vermutlich an der Modulation beteiligt sind (ACC, PFC, Amygdala, Basalganglien, Mittelhirn) gefunden. Einige dieser Zusammenhänge gehen auf die auffälligen Werte eines oder weniger Probanden zurück und lassen daher keine Interpretationen hinsichtlich der Gesamtgruppe zu. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass die Analysen für die verschiedenen Schmerzmaße auf unterschiedlichen Probandengruppen basieren. Während die Analysen zur Schmerzschwelle auf den Daten aller Probanden der jeweiligen Studie beruhen, wurden für die subjektiven Schmerzmaße nur die Nonresponder und für die Toleranz nur die Responder berücksichtigt. Aufgrund der Aufteilung der Probanden in Responder und Nonresponder ist die Stichprobengröße zum Teil sehr gering. Die Zusammenhänge, die in den entsprechenden Analysen festgestellt wurden, lassen sich dementsprechend nicht ohne weiteres auf die Gesamtstichprobe übertragen. Dennoch weisen die Befunde auf Zusammenhänge zwischen der neuronalen Aktivität einerseits und den Schmerzreaktionen sowie dem subjektiven Schmerzerleben andererseits hin. Auf die einzelnen Befunde wird in dem Abschnitt zu den neuronalen Korrelaten der Schmerzmodulation näher eingegangen.

Es wurden keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern in den Interaktionskontrasten festgestellt. Responder und Nonresponder scheinen sich in der neuronalen Modulation nicht voneinander zu unterscheiden.

4.4 Neuronale Korrelate der Schmerzmodulation: ein Überblick

Zingulärer Kortex. Der zinguläre Kortex, der sowohl an der Emotionsverarbeitung als auch an der Verarbeitung von Schmerz beteiligt ist, lässt sich, wie bereits beschrieben, in verschiedene Areale unterteilen. Über den medialen Thalamus erhält der zinguläre Kortex direkten Input von spinalen Schmerzbahnen (Price, 2000). Diese nozizeptive Projektionen enden vor allem im anterioren mittigen zingulären Kortex (Vogt, 2005). Vogt (2005) zeigte in seinem Übersichtsartikel, dass es vor allem in der mittigen zingulären Region zu einer Aktivierung während schmerzhafter thermaler Stimulation kommt. Auch in unseren Studien zeigte sich die Aktivierung während der Schmerzstimulation eher im mittigen zingulären Teil des zingulären Kortex. Der zinguläre Kortex wird vor allem mit der affektiv motivationalen Komponente des Schmerzerlebens assoziiert, die u. a. die emotionalen Reaktionen auf einen Schmerzreiz beinhaltet (Treede et al., 1999). Rainville und Kollegen (1997) konnten eine höhere Aktivierung bei hohem Schmerzaffekt bzw. eine niedrigere Aktivierung bei geringem Schmerzaffekt im mittigen zingulären Kortex nachweisen. Die Befunde einiger Studien deuten jedoch darauf hin, dass der mittige zinguläre Kortex ebenfalls an der Verarbeitung der Schmerzintensität beteiligt ist (Bornhövd et al., 2002; Büchel et al., 2002). Während die Schmerzverarbeitung also v. a. im mittigen zingulären Kortex stattzufinden scheint, wird der rostrale Teil des zingulären Kortex (nach der Einteilung Vogts (2005) der ACC) mit der Verarbeitung von Emotionen in Verbindung gebracht. Dieser Annahme entsprechend ging in unseren Studien die Verarbeitung der positiven Emotionen mit einer stärkeren Aktivierung im prägenualen ACC und im anterioren mittigen zingulären Kortex einher. Studien zur Schmerzmodulation zeigten neben Aktivierungsänderungen in den schmerzverarbeitenden Arealen zudem eine erhöhte Aktivierung des rostralen Teils des zingulären Kortex während der Schmerzmodulation (Petrovic & Ingvar, 2002). Diese Befunde sprechen für die Annahme, dass der rostrale Teil des zingulären Kortex an der Modulation des Schmerzes beteiligt sein könnte.

In unseren beiden fMRT-Studien konnten wir entgegen unseren Hypothesen weder eine stärkere Aktivierung in dem rostralen Bereich des zingulären Kortex nachweisen, noch eine Deaktivierung (bei den positiven Emotionen) oder Mehraktivierung (bei den negativen Emotionen) in den schmerzverarbeitenden kaudalen Arealen. Stattdessen fanden wir eine Deaktivierung im prägenualen ACC bei den positiven Emotionen. Wird die Interaktion auf neuronaler Ebene getrennt für die Nonresponder und Responder analysiert, zeigt sich, dass die in der Analyse über alle Probanden festgestellte Deaktivierung des prägenualen ACC während der positiven Emotionen auf die Responder zurückgeht, während bei den Nonresponder keine

Deaktivierung in dieser Region auftrat. Die Gruppe der Nonresponder zeigte bei den positiven Emotionen stattdessen eine Deaktivierung in einer Region, die Teile des posterioren mittigen zingulären Kortex und des prämotorischen Kortex umfasst. Diese Deaktivierung im mittigen zingulären Kortex spiegelt möglicherweise eine Modulation der Schmerzverarbeitung in dieser Region bei den Nonrespondern wider. Da der direkte Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern jedoch keine signifikanten Unterschiede zeigt, sind diese Überlegungen spekulativ und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Auf interindividueller Ebene konnten wir Korrelationen zwischen den subjektiven Schmerzmodulationsmaßen sowie der Toleranz und Aktivitätsänderungen im zingulären Kortex nachweisen. In unserer ersten fMRT-Studie ging eine erhöhte Aktivierung im mittigen zingulären Kortex und im angrenzenden parazingulären Gyrus während der Schmerzstimulation in der positiven Emotionsbedingung mit einer höheren Schmerzintensität einher, während eine Deaktivierung in dieser Region mit einer Reduktion der Schmerzintensität während der positiven Emotionsbedingung verbunden war. In der zweiten fMRT-Studie ging eine erhöhte Aktivierung bei den negativen Emotionen, die ebenfalls im mittigen zingulären Kortex und im parazingulären Gyrus lokalisiert ist, mit einer Abnahme der Toleranz einher, während eine Deaktivierung mit einer erhöhten Toleranz assoziiert war. Diese Befunde zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen emotionsbedingten Aktivierungsänderungen in den schmerzverarbeitenden Arealen des zingulären Kortex und Änderungen in dem subjektiv erlebten Schmerz und der Schmerzreaktion gibt. Zudem deuten die Daten darauf hin, dass der zinguläre Kortex nicht nur an der Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponente beteiligt ist, sondern auch an der Verarbeitung der Schmerzintensität.

Auch für das Modulationsmaß des Schmerzaffekts zeigte sich in der ersten fMRT-Studie ein Zusammenhang mit Aktivierungsänderungen. Eine erhöhte Aktivierung im prägenualen ACC und im parazingulären Gyrus während der positiven Emotionsbedingung ging mit einer Reduktion des Schmerzaffekts einher, während eine Deaktivierung mit einem verstärkten Schmerzaffekt assoziiert war. Dieser Befund kann als ein weiterer Beleg für die Rolle des rostralen ACC bei der Modulation von Schmerz gelten. Diese Region des ACC weist direkte Projektionen zu subkortikalen autonomen Zentren auf, beispielsweise zum periaquäduktalen Grau (PAG) und zur Amygdala (Vogt, 2005). Über diese Verbindungen werden möglicherweise endogene schmerzmodulierende Systeme angeregt, die ihren Ursprung im PAG haben (Zhuo, 2005). Neuere Befunde weisen darauf hin, dass die Mehraktivierung im ACC während einer durch Placebo hervorgerufenen Analgesie nicht auf exzitatorische, sondern auf inhibitorische Prozesse zurückzuführen ist (Zhuo, 2005). Eine Analgesie könnte

zum einen durch die Inhibition von Schmerz verarbeitenden Neuronen im ACC durch die Freisetzung von GABA aus inhibitorischen Neuronen erklärt werden. Eine alternative Erklärung wäre eine durch GABA und/oder Opioide hervorgerufene Inhibition von Neuronen im ACC, die deszendierende Innervationen zur RVM aufweisen, so dass deszendierende, die Schmerzreaktionen bahnende, Einflüsse vermindert werden (Zhuo, 2005).

Amygdala. Die Daten von Läsionsstudien, aber auch von elektrischen und chemischen Stimulationsstudien weisen auf eine regulierende Beeinflussung der deszendierenden Schmerzbahnen durch die Amygdala hin (Neugebauer et al., 2004). Der zentrale Kern der Amygdala ist über die ventrale amygdaloide Bahn mit dem PAG und mit der ventrolateralen Medulla, Strukturen des endogenen deszendierenden schmerzmodulierenden Systems im Hirnstamm, verbunden. Elektrische und chemische Stimulation des zentralen Kerns der Amygdala kann Neurone im Hirnstamm sowohl aktivieren als auch inhibieren (Neugebauer et al., 2004). Aufgrund dieser Befunde erwarteten wir eine Aktivierung der Amygdala während der Modulation. Im Vergleich zur neutralen Kontrollbedingung konnte jedoch im Durchschnitt weder bei den positiven noch bei den negativen Emotionen eine erhöhte Aktivierung der Amygdala festgestellt werden. Der Vergleich der Interaktionskontraste beider Studien hingegen zeigte eine stärkere Aktivierung während der Modulation durch die positiven Bilder in einem Cluster, das neben Voxel in der linken Amygdala auch Voxel beinhaltet, die dem Hippokampus zuzuordnen sind.

Entsprechend unseren Hypothesen zeigte sich in den Korrelationsanalysen auf interindividueller Ebene, dass eine erhöhte Aktivierung in der linken Amygdala während der positiven Emotionsbedingung mit einer verringerten Schmerzintensität assoziiert war, während eine Deaktivierung mit einer erhöhten Intensität einherging. Dieser Befund deutet auf eine Beteiligung der Amygdala an der Schmerzmodulation durch Emotionen hin. Auf den ersten Blick widersprüchliche Befunde im Hinblick auf unsere Annahmen zeigten sich für die rechte Amygdala. Eine erhöhte Aktivierung der rechten Amygdala in den emotionalen Bedingungen ging mit erhöhten subjektiven Schmerzintensitätseinschätzungen bei den negativ-valenten Bildern sowie einer verringerten Toleranz und einer erhöhten Schmerzintensität bei den positiv-valenten Bildern einher. Eine Deaktivierung während der positiven Emotionen ging mit einer erhöhten Toleranz einher. Diese widersprüchlichen Befunde lassen sich möglicherweise durch die Lokalisation der Aktivierungsänderungen und den unterschiedlichen Funktionen und Neuronen der verschiedenen Kerne der Amygdala erklären. Die Peak-Voxel der Cluster in der Amygdala, für die ein Zusammenhang festgestellt wurde, liegen gemäß der Angaben des JHA in erster Linie in der basolateralen Kerngruppe.

Über den lateralen Kern gelangen sensorische Informationen in die Amygdala. Nozizeptive Informationen kommen aus dem Thalamus, der Insula und dem ACC. Zudem erreichen affektive und kognitive Informationen aus kognitiven Arealen die Amygdala ebenfalls über den lateralen aber auch über den basolateralen Kern (Neugebauer et al., 2004). Eine erhöhte Aktivierung in dieser Region kann demnach zum einen auf verstärkten sensorischen Input, eine Deaktivierung auf einen verringerten sensorischen Input zurückgeführt werden. Zum anderen können Informationen aus kortikalen Arealen ebenfalls Einfluss auf die Aktivierung ausüben. Je nach Ursprung der erhöhten Aktivierung kann dies möglicherweise unterschiedliche Konsequenzen für die weitere Schmerzverarbeitung und Wahrnehmung des Schmerzes haben. Die Integration der Informationen aus den verschiedenen Kernen findet im zentralen Kern statt, der zudem als Output-Region der Amygdala fungiert. Der zentrale Kern der Amygdala weist sowohl nozizeptive Neurone auf, die durch Schmerzreize aktiviert werden, als auch Opioidrezeptoren, deren Aktivierung analgetische Effekte auslöst (Neugebauer et al., 2004). Eine Mehraktivierung nozizeptiver Neurone kann dementsprechend mit einer verstärkten Schmerzreaktion einhergehen, während eine Mehraktivierung der Opioidrezeptoren vermutlich mit einer verringerten Schmerzreaktion assoziiert ist.

Die entgegen gesetzten Zusammenhänge mit den Schmerzmodulationsmaßen, die für die linke und rechte Amygdala festgestellt wurden, lassen sich möglicherweise ebenfalls durch Modelle erklären, die der rechten und linken Amygdala aufgrund ihrer unterschiedlichen Habituationmuster unterschiedliche Funktionen zuschreiben. So soll die rechte Amygdala, für die eine rasche Habituation nachgewiesen wurde, für die erste Erkennung eines emotionalen Stimulus zuständig sein, während die linke Amygdala, für die eine länger andauernde Reaktion auf Reize nachgewiesen wurde, an einer elaborierteren Stimulus Bewertung beteiligt sein soll (Sergerie, Chochol & Armony, 2008; Wright et al., 2003). An der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse, die vermutlich eine detailliertere Verarbeitung erfordern, ist daher möglicherweise eher die linke als die rechte Amygdala beteiligt. Die komplexeren Bewertungsprozesse in der linken Amygdala werden wahrscheinlich durch andere neuronale Strukturen wie z.B. dem präfrontalen Kortex angeregt und koordiniert. Eine erhöhte Aktivierung der rechten Amygdala in unseren Studien spiegelt somit möglicherweise das frühe Erkennen der emotionalen Stimuli (emotionale Bilder und Schmerzstimulus) wider. Probanden, die den Schmerzreiz als sehr intensiv und bedrohlich erlebten, zeigen vermutlich eine stärkere initiale Aktivierung in der rechten Amygdala, während Probanden, die den Schmerzreiz als weniger intensiv und bedrohlich wahrnahmen, eine geringere Aktivierung in

dieser Region zeigen. Eine erhöhte Aktivierung der linken Amygdala hingegen reflektiert vermutlich eine nach geschaltete und spezifischere Evaluation der Stimuli, die möglicherweise in der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse resultiert.

Insula. Die Insula ist an interozeptiven Repräsentationen beteiligt, wobei der posteriore Teil der Insula mit primären „Körpergefühlen“, also auch Schmerz, in Verbindung gebracht wird, während der anteriore Teil der Insula für Meta-Repräsentationen zuständig zu sein scheint (Vait, im Druck). Die kontralaterale Insula gehört zu den Strukturen, in denen am häufigsten eine Aktivierung während einer Schmerzstimulation beobachtet wurde. Es wird angenommen, dass die Insula für die Evaluation des Bedrohungsgehaltes nozizeptiven Inputs zuständig ist. Entsprechend unserer Hypothese stellten wir eine Aktivierung der linken Insula während der Schmerzstimulation in unseren Studien fest. Der Kontrast, in dem nur die Schmerz- bzw. Kältestimulationen in der neutralen Emotionsbedingung berücksichtigt wurden und der daher die neuronale Aktivierung unter Schmerz ohne die potentiellen Interaktionen mit den emotionalen Bedingungen widerspiegelt, zeigt, dass die Schmerzaktivierung in der posterioren Insula lokalisiert ist, also in dem Teil, der für die Repräsentation der primären Körpergefühle zuständig ist.

Viele Modulationsstudien zeigten eine verminderte Aktivität der Insula unter Analgesiebedingungen (Brooks, Nurmikko, Bimson, Singh & Roberts, 2002; Casey et al., 2000; Hoffman et al., 2004; Koyama et al., 2005; Longe et al., 2001; Price et al., 2007; Salomons, Johnstone, Backonja & Davidson, 2004; Seminowicz, Mikulis & Davis, 2004; Valet et al., 2004; Wagner et al., 2004). Auch in unserer Studie konnte eine Deaktivierung in der linken anterioren Insula während der positiven Emotionen festgestellt werden, während es bei den negativen Emotionen zu einer erhöhten Aktivierung in der linken anterioren Insula kam. Beide Cluster überschneiden sich teilweise. In der anterioren Insula werden Meta-Repräsentationen, wie z.B. Informationen, die die Homöostase oder die Befindlichkeit betreffen, kodiert. Zudem ist die anteriore Insula an der Antizipation positiver und negativer Veränderungen des Körpergefühls und an der Vorbereitung von exekutiven Funktionen beteiligt (Vaitl, im Druck). Möglicherweise wirken positive Emotionen den durch die Schmerzstimulation hervorgerufenen Veränderungen in der Homöostase und Befindlichkeit entgegen, so dass es zu einer Deaktivierung in der anterioren Insula im Vergleich zur neutralen Kontrollbedingung kommt, während die negativen Emotionen die Veränderungen in den Meta-Repräsentationen noch verstärken, so dass es zu einer erhöhten Aktivierung der anterioren Insula kommt.

Während der negativen Emotionsbedingung kam es neben der erhöhten Aktivierung ebenfalls zu einer Deaktivierung, die posterior zu der Mehraktivierung liegt. Der Vergleich der Aktivierungen während der positiven und der negativen Modulation zeigt in dieser Region zudem eine stärkere Aktivierung bei der Modulation durch die positiven Emotionen. Dieser Befund ist unerwartet, da wir in der posterioren Region der Insula, die für die primäre Schmerzverarbeitung zuständig ist, eher eine Deaktivierung bei den positiven Emotionen und eine erhöhte Aktivierung bei den negativen Emotionen erwarteten. Die Deaktivierung in der posterioren Region der Insula während der negativen Emotionen spiegelt möglicherweise das bei negativen Emotionen vorhandene schmerzreduzierende Potential wider.

Die Insula erhält nozizeptive Informationen aus dem Thalamus und weist reziproke Verbindungen zum somatosensorischen Kortex auf (Treede et al., 1999). Möglicherweise gehen die Aktivierungsänderungen in der Insula auf einen veränderten nozizeptiven Input aus diesen Strukturen während der emotionalen Bedingungen zurück, wobei wir signifikante Aktivierungsänderungen allerdings nur im somatosensorischen Kortex und nur bei den positiven Emotionen feststellen konnten.

Die Korrelationsanalysen zeigen, dass eine erhöhte Aktivierung in der posterioren Region der Insula während der negativen Emotionen mit einer Abnahme der Toleranz einherging, während eine Deaktivierung mit einer Zunahme der Toleranz assoziiert war. Dieser Befund deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung der Insula und der Schmerzreaktion hin. Sehr wahrscheinlich ist die Insula demnach nicht nur an der Evaluation eines Schmerzreizes beteiligt, sondern ebenso in die aus der Bewertung resultierenden reaktionsbezogenen Komponenten des Schmerzerlebens (Wager & Barrett, 2004). So zeigen Läsionsstudien, dass bei einer Schädigung der Insula die destruktive Bedeutung von Schmerz nicht mehr realisiert wird und ein Rückzug von schmerzhaften Reizen nicht mehr stattfindet (Price, 2000). Um die Homöostase des Körpers aufrechtzuerhalten, erzeugt die Insula Signale, die entsprechende Reaktionen im Verhalten auslösen. In unseren Studien zogen die Probanden ihre Hand von dem Schmerzreiz zurück, wenn sie den Schmerz nicht mehr aushielten. Damit wurde die Wiederherstellung der Homöostase eingeleitet.

Bei der Einschätzung der Relevanz des Schmerzreizes für das Wohlergehen eines Organismus wird der Gesamtkontext berücksichtigt, zu dem auch das emotionale Empfinden eines Individuums gehört. In der Insula werden somatosensorische Informationen, Input aus anderen sensorischen Modalitäten und Gedächtnisinhalte integriert (Price, 2000). Auch die Bewertung der Relevanz emotionaler Stimuli für die Aufrechterhaltung der Homöostase eines Organismus findet sehr wahrscheinlich in der Insula statt (Reiman et al., 1997). Die Insula

stellt damit möglicherweise eine Schaltstelle für die Integration nozizeptiven und emotionalen Inputs dar. Mit ihren Projektionen zur Amygdala (Derbyshire et al., 1997), in frontale Areale und in den zingulären Kortex (Kong et al., 2006) weist die Insula Verbindungen zu den Strukturen auf, die mit der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse in Zusammenhang gebracht werden.

Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex. S1 und S2 werden vor allem mit der sensorisch diskriminativen Komponente des Schmerzerlebens in Verbindung gebracht (Treede et al., 1999). So konnten Bornhövd und Kollegen (2002) beispielsweise eine von der Schmerzintensität abhängige Aktivierung des S2 bei schmerzhaften Reizen nachweisen. Auch wir stellten in unseren Studien eine Aktivierung des S2 während der Schmerzstimulation fest. Eine Mehraktivierung des S1 während der Schmerzstimulation im Vergleich zu der Kältestimulation zeigte sich in der gemeinsamen Auswertung der beiden Studien.

Einige Modulationsstudien zeigten eine verringerte Aktivität im somatosensorischen Kortex in den Analgesiebedingungen im Vergleich zu den Schmerzbedingungen (Casey et al., 2000; Hoffman et al., 2004; Koyama et al., 2005; Price et al., 2007; Salomons et al., 2004; Seminowicz et al., 2004; Valet et al., 2004). Auch wir konnten eine Deaktivierung im S1 und S2 während der positiven Emotionsbedingung nachweisen. Eine solche Deaktivierung geht möglicherweise auf die Aktivierung des deszendierenden schmerzhemmenden Systems zurück, das die Schmerzübertragung der Neurone im dorsalen Horn hemmt, so dass über die lateralen Kerne des Thalamus weniger nozizeptiver Input in den somatosensorischen Kortex gelangt. Allerdings konnten wir in unseren Studien keine Aktivierungsänderung im Thalamus während der emotionalen Bedingungen feststellen.

Neben einer Deaktivierung des somatosensorischen Kortex während der positiven Emotionen erwarteten wir eine erhöhte Aktivierung in dieser Region bei den negativen Emotionen. So berichteten beispielsweise Hofbauer und Kollegen (2001), die mit Hilfe hypnotischer Suggestionen die wahrgenommene Schmerzintensität beeinflussten, eine stärkere Aktivierung im S1 während einer erhöhten Schmerzintensität im Vergleich zu der Bedingung mit verringerter Schmerzintensität. Allerdings fanden die Autoren keinen Unterschied in der Aktivierung während der verschiedenen hypnotischen Suggestionen und einer Kontrollbedingung, so dass nicht klar ist, ob die Modulation auf eine erhöhte Aktivierung während der Bedingung mit erhöhter Intensität oder auf eine Abnahme der Aktivierung in der Bedingung mit reduzierter Intensität oder auf eine Kombination dieser Prozesse zurückzuführen ist (Hofbauer et al., 2001). Entgegen unserer Hypothesen fanden wir in der Gruppenanalyse keine erhöhte Aktivierung im somatosensorischen Kortex während der

negativen Emotionen. Auch der Vergleich der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den positiven Emotionen mit der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den negativen Emotionen zeigte keine signifikanten Aktivierungsunterschiede. Diese Ergebnisse spiegeln vermutlich die in unserer Studie im Durchschnitt nicht gelungene Modulation der Schmerzmaße auf der Verhaltens- und subjektiven Ebene durch die negativen Emotionen wider.

Die Korrelationsanalysen hingegen zeigen, dass eine erhöhte Aktivierung des S1 bei den negativen Bildern auf individueller Ebene mit einer Abnahme der Toleranz einhergeht, während eine Deaktivierung mit einer erhöhten Toleranz bei den negativen Bildern assoziiert war. Dieser Befund zeigt einen Zusammenhang zwischen der sensorischen Verarbeitung im S1 und der reaktionsbezogenen Komponente des Schmerzerlebens, an der vermutlich andere Strukturen wie beispielsweise die Insula beteiligt sind. Durch Input vom somatosensorischen Kortex erhält die Insula Informationen über die sensorischen Qualitäten eines Schmerzreizes, so dass diese bei der Evaluation des Schmerzes und den daraus resultierenden motivationalen Komponenten des Schmerzerlebens berücksichtigt werden können. Über diese Verbindung können sensorische Informationen die Schmerzreaktionen wie die Toleranz vermutlich beeinflussen. Auch der wahrgenommene Schmerzaffekt kann durch sensorische Informationen wahrscheinlich beeinflusst werden. Hofbauer und Kollegen (2001), die mittels hypnotischer Suggestionen selektiv die Schmerzintensität modulierten, berichten, dass es neben den intendierten Veränderungen in der subjektiven Intensität auch zu einer Modulation des Schmerzaffekts kam. Möglicherweise spielt die Insula auch hier eine Rolle. In der Studie von Hofbauer und Kollegen (2001) wurden während der Suggestionen keine Aktivierungsänderungen im ACC festgestellt, wohl aber in der Insula. Über die reziproken Verbindungen des somatosensorischen Kortex zur Insula können sensorische Aspekte des Schmerzerlebens demnach vermutlich Einfluss auf andere Komponenten des Schmerzes ausüben.

Basalganglien. Befunde aus experimentellen und klinischen Studien zeigen, dass die Basalganglien an der Verarbeitung nozizeptiver Informationen beteiligt sind. Vermutlich wirken sie bei der Koordination einer angemessenen motorischen Reaktion auf einen Schmerzstimulus mit (Chudler & Dong, 1995). Das Striatum ist die wichtigste Eingangsregion für die Afferenzen in die Basalganglien, von dort gehen Projektionen in die anderen Kerne der Basalganglien. Afferenzen erreichen die Basalganglien aus verschiedenen kortikalen Arealen, zu denen sie, vermittelt über den Thalamus, ebenfalls efferente Verbindungen aufweisen (Afifi & Bergmann, 1998). Diese neuronalen Schleifen werden

möglicherweise als Regulierungsmechanismen für die Verarbeitung nozizeptiver Informationen genutzt (Chudler & Dong, 1995). Neben Informationen aus sensorischen und motorischen Kortexarealen erreichen die Basalganglien auch Informationen aus den assoziativen, limbischen und paralimbischen kortikalen Arealen (Afifi & Bergmann, 1998). Über diese Verbindungen können somit neben den nozizeptiven auch affektive und kognitive Informationen die Basalganglien erreichen. Die primäre Outputregion der Basalganglien ist der Globus pallidus, der v. a. zum Thalamus projiziert. Durch den Neurotransmitter GABA inhibiert der pallidale Output die exzitatorischen thalamokortikalen Verbindungen (Afifi & Bergmann, 1998).

Die Befunde pharmakologischer, Läsions- und elektrischer Stimulationsstudien deuten darauf hin, dass die Basalganglien an der Modulation nozizeptiver neuronaler Reaktionen beteiligt sind. So zeigen beispielsweise Patienten mit einer Schädigung der Basalganglien häufig veränderte Schmerzwahrnehmungen und Schmerzreaktionen. Es wird angenommen, dass die Basalganglien einen tonischen inhibitorischen Einfluss auf die schmerzbezogene thalamische Aktivität ausüben (Chudler & Dong, 1995). Entsprechend dieser Überlegungen erwarteten wir in unseren Studien eine erhöhte Aktivität in den Basalganglien während der Modulation durch positive Emotionen und eine erniedrigte Aktivität während der Modulation durch negative Emotionen. Tatsächlich zeigte sich eine Deaktivierung während der negativen Emotionen in den rechten Basalganglien, wobei die Peak-Voxel im Nucleus caudatus, im Pallidum und im Nucleus accumbens liegen. Der Nucleus accumbens wird zum ventralen oder auch limbischen Striatum gezählt. Dieses umfasst neben dem Nucleus accumbens ventrale Teile des Nucleus caudatus und des Putamens und erhält u. a. Input aus verschiedenen vermutlich an der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse beteiligten Strukturen wie der Amygdala, dem ACC und dem medialen orbitofrontalen Kortex (Afifi & Bergmann, 1998). Eine erhöhte Aktivierung während der positiven Emotionsbedingung im Vergleich zu der neutralen Kontrollbedingung konnte nicht nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Interaktionskontraste beider Studien zeigte sich jedoch eine erhöhte Aktivierung in einem Cluster mit Voxel im linken Nucleus caudatus und im linken Putamen während der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den positiven Emotionen.

Die Korrelationsanalysen zeigen, dass eine erhöhte Aktivierung während der positiven Emotionen in den linken Basalganglien mit einem reduzierten Schmerzaffekt einherging, während eine Deaktivierung mit stärkeren Affekteinschätzungen assoziiert war. Das entsprechende Cluster überschneidet sich mit dem Cluster, in dem es eine erhöhte Aktivierung während der positiven im Vergleich zu den negativen Emotionen gab. Wird davon

ausgegangen, dass die Basalganglien einen tonischen inhibitorischen Einfluss auf die schmerzbezogene thalamische Aktivität ausüben (Chudler & Dong, 1995), könnte eine erhöhte Aktivierung mit einer stärkeren Inhibition einhergehen, während eine Deaktivierung diese Inhibition verringert und damit zu einem verstärktem Schmerzempfinden führt. Über die Beeinflussung dieser inhibitorischen Prozesse könnten Emotionen die nozizeptive thalamische Aktivität modulieren und über diese Verbindung auch die Aktivierung in weiteren schmerzverarbeitenden Strukturen, die nozizeptive Informationen vom Thalamus erhalten, wie z.B. dem S1 und S2, beeinflussen.

Hirnstamm. Im Hirnstamm liegen das PAG und die Medulla, Strukturen, die zum endogenen deszendierenden schmerzmodulierenden System gehören. Da es keine probabilistische Maske für das PAG gibt, wurde in unseren Studien eine Maske des Mittelhirns für die entsprechenden ROI-Analysen verwendet. Verschiedene Modulationsstudien konnten eine erhöhte Aktivierung des PAG unter Schmerzmodulationsbedingungen nachweisen (Petrovic, Kalso, Petersson & Ingvar, 2002; Tracey et al., 2002; Valet et al., 2004; Wager et al., 2004). Der Vergleich der Aktivierungen in den Interaktionskontrasten der beiden Studien zeigte eine erhöhte Aktivierung im Mittelhirn bei der Interaktion der Schmerzverarbeitung mit den positiven Emotionen. Da die Atlanten noch nicht zwischen den verschiedenen Strukturen des Hirnstamms differenzieren, ist eine genaue Lokalisation der Aktivierung innerhalb des Hirnstamms nicht möglich.

Zudem wurden für das Mittelhirn Zusammenhänge mit mehreren Schmerzmodulationsmaßen festgestellt, wobei die Peak-Voxel nach Angaben der probabilistischen Atlanten zum Teil nur mit geringer Wahrscheinlichkeit im Hirnstamm liegen. Eine erhöhte Aktivierung in den Clustern bei den positiven Emotionen ging mit einer erhöhten Schmerztoleranz, einer erhöhten Schmerzschwelle und einem verringerten Schmerzaffekt einher. Auch Tracey und Kollegen (2002), die in einer Studie die Aktivität im PAG während nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Hitzereize unter zwei verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen verglichen, berichten ähnliche Zusammenhänge. Die Autoren fanden Aktivierungsänderungen im PAG zwischen den beiden Aufmerksamkeitsbedingungen, die signifikant mit den Änderungen in den subjektiven Schmerzeinschätzungen für die Intensität korrelierten. Nach Ansicht der Autoren deutet die Korrelation darauf hin, dass die Aktivitätsänderungen im PAG in direkter Beziehung zur Schmerzwahrnehmung stehen. Unsere Befunde zeigen darüber hinaus einen Zusammenhang von Aktivitätsänderungen im Mittelhirn mit verhaltensbezogenen Schmerzmaßen wie Toleranz und Schwelle.

Eine erhöhte Aktivierung im PAG führt vermutlich zu einer Freisetzung von endogenen Opioiden, die die Off-Zellen in der RVM disinhibieren, so dass diese ihre antinozizeptiven Effekte auf schmerzübertragende Neurone im dorsalen Horn entfalten können (Tracey et al., 2002). In unserer ersten Studie zeigte sich während der positiven Emotionen eine Deaktivierung in der Medulla, allerdings nur bei den Respondern. Ob diese Deaktivierung auf Änderungen in der Feuerungsrate von Off-Zellen oder aber von On-Zellen zurückzuführen ist, lässt sich anhand unserer Daten nicht klären. Während die On-Zellen ihre Feuerungsrate kurz vor Beginn einer nozizeptiven Reaktion erhöhen und damit nozizeptive Reaktionen bahnen, setzen die Off-Zellen ihre Feuerungsrate kurz vor einer nozizeptiven Reaktion aus (Ren & Dubner, 2002). Tendenziell zeigen diese beiden Zellarten ein reziprokes Aktivierungsmuster. Während die Off-Zellen v. a. während des Tiefschlafs kontinuierlich aktiv sind, zeigen die On-Zellen eine stärkere Aktivität im wachen Organismus. Durch noxische Stimuli können die On-Zellen angeregt werden (Mason, 2001). Eine Deaktivierung der Medulla könnte auf eine verringerte Aktivität der On-Zellen zurückgeführt werden.

Präfrontaler Kortex. Viele Studien zeigen, dass der präfrontale Kortex sowohl bei noxischer Stimulation (für einen Überblick siehe Hsieh et al., 1995) als auch während emotionaler Stimulation (siehe z. B. Davidson & Irwin, 1999; Schienle et al., 2005; Stark et al., 2004; Wright et al., 2004) aktiviert ist. Der präfrontale Kortex ist an verschiedenen Prozessen, z.B. Planung, Aufmerksamkeitslenkung, Evaluation und Verhaltenskontrolle, beteiligt (Faymonvill et al., 2003; Ferretti et al., 2005; Hsieh et al., 1995). Dies sind Prozesse, die bei der Verarbeitung nozizeptiver und emotionaler Stimuli eine wichtige Rolle spielen. So ist der präfrontale Kortex sehr wahrscheinlich an der Evaluation der motivationalen und emotionalen Information nozizeptiver und emotionaler Stimuli und an der Initiation einer angemessenen Verhaltens als Reaktion auf entsprechende Reize beteiligt. (Ferretti et al., 2005).

Auch in unseren fMRT-Studien konnten wir eine Aktivierung verschiedener präfrontaler Kortexareale während der Schmerzstimulation nachweisen. Die Peak-Voxel der in den verschiedenen Analysen identifizierten Cluster liegen v. a. im Frontalpol, aber auch im mittleren frontalen Gyrus und zum Teil im inferioren und im superioren frontalen Gyrus. Diese Aktivierungen sind vermutlich auf verschiedene Prozesse zurückzuführen. So findet sehr wahrscheinlich eine Bewertung des in unseren Studien eingesetzten Schmerzreizes statt. Auf der Basis dieser Bewertung kann eine angemessene Reaktion auf den Schmerzreiz initiiert werden. In unseren Studien wurden die Probanden dazu aufgefordert, den Schmerzreiz solange wie möglich zu tolerieren und die Hand erst von der Auflagefläche zu nehmen, wenn sie den Schmerz nicht mehr aushalten konnten. Diese Aufforderung erfordert

wahrscheinlich eine Inhibition des unter normalen Bedingungen auftretenden Rückzugsverhaltens.

Eine auf die emotionale Stimulation zurückgehende Mehraktivierung zeigte sich im Vergleich zu der neutralen Kontrollbedingung nicht. Der Vergleich der beiden Emotionsbedingungen zeigte eine stärkere Aktivierung im PFC während der positiv-valenten Bilder, die im frontalen medialen Kortex und im Frontalpol lokalisiert ist. Dem medialen präfrontalen Kortex (MPFC) wird eine grundsätzliche Rolle bei der emotionalen Verarbeitung zugeschrieben. Phan und Kollegen (2004) berichten in ihrem Übersichtsartikel, dass ca. 50% der von ihnen berücksichtigten Emotionsstudien eine Aktivierung des MPFC bei verschiedenen Emotionen fanden. Der MPFC weist Verbindungen zum zingulären Kortex und zu subkortikalen limbischen Regionen auf und initiiert über seine Verbindungen zur Amygdala möglicherweise die Modulation intensiver emotionaler Reaktionen (Phan et al., 2004).

Auch an der Modulation der Schmerzverarbeitung ist der PFC sehr wahrscheinlich beteiligt. Einige Studien berichten eine erhöhte Aktivität im PFC während einer Analgesie, die durch eine Placebobehandlung hervorgerufen wurde (Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2004). Die erhöhte Aktivierung geht möglicherweise auf die durch das Placebo ausgelösten Erwartungen bezüglich des Schmerzreizes zurück. Erwartungen hinsichtlich der sensorischen Qualität eines Reizes können die Wahrnehmung dieses Reizes stark beeinflussen. In einer Studie von Koyama und Kollegen (2005) führte die Erwartung eines Schmerzreizes von geringer Intensität zu einem verringerten subjektiven Schmerzerleben und einer Abnahme der neuronalen Aktivierung unter Schmerz. Während der Antizipation von Schmerz ist neben dem ACC und der Insula auch der PFC aktiviert (Koyama, McHaffie, Laurienti & Coghill, 2005). Bei einer Reduktion des Schmerzempfindens durch eine Manipulation der Aufmerksamkeit wurde eine erhöhte Aktivierung des OFC festgestellt (Valet et al., 2004). Möglicherweise werden durch solche Faktoren wie Erwartungen oder Aufmerksamkeit präfrontale Mechanismen angeregt, die über Verbindungen in den Hirnstamm das deszendierende schmerzmodulierende System aktivieren. Über solche top-down Prozesse kann der PFC vermutlich das Schmerzerleben und Schmerzverhalten in Abhängigkeit von dem motivationalen und emotionalen Kontext beeinflussen. Gestützt wird diese Annahme durch Befunde von Wager und Kollegen, die zeigen konnten, dass die Aktivität im PFC mit der Aktivität im PAG und mit den subjektiv berichteten Placeboeffekten korrelierte (Wager et al., 2004). In der Studie von Wager und Kollegen korrelierte die erhöhte Aktivität im PFC zudem negativ mit der schmerzbezogenen Aktivität in einigen schmerzverarbeitenden Strukturen wie Thalamus, Insula und rACC (Wager et al., 2004). Ob diese verringerte

Aktivität durch die Aktivierung deszendierender hemmender Bahnen oder direkt durch kortikale Mechanismen verursacht wurde, ist unklar.

Auch wie wir erwarteten eine erhöhte Aktivierung im PFC während der Schmerzmodulation. In unserer ersten fMRT-Studie stellten wir jedoch eine Deaktivierung in verschiedenen frontalen Arealen während der Schmerzstimulation in der positiven Emotionsbedingung fest. Aktivierungsänderungen zeigten sich u. a. im rechten und linken inferioren frontalen Gyrus, im rechten Frontalpol, im rechten und linken mittleren frontalen Gyrus sowie im frontalen medialen Kortex. Die in den oben genannten Studien festgestellte erhöhte Aktivierung im PFC während der Modulationsbedingungen ging vermutlich auf die Manipulation von Erwartungen hinsichtlich des Schmerzreizes und auf die Beeinflussung der Aufmerksamkeitsfokussierung zurück. In unseren Studien fand keine dementsprechende Manipulation statt, wobei vermutlich auch in unseren Studien die auf den Schmerzreiz gerichtete Aufmerksamkeit durch die emotionale Stimulation beeinflusst wurde. Unsere Studien unterscheiden sich zudem von den oben genannten durch den Schmerzstimulus und das Studiendesign. Statt kurzer Hitze- bzw. elektrische Schocks verwendeten wir eine lang anhaltende nozizeptive Kältestimulation, bei der die Probanden die Dauer der Stimulation durch ihr Verhalten selber bestimmen konnten. Die Probanden wurden angewiesen, den Schmerzreiz solange wie möglich zu tolerieren. Der unter natürlichen Bedingungen auftretende Rückzugsreflex musste daher inhibiert werden. An Inhibitionsprozessen sind vermutlich inferiore präfrontale Areale beteiligt (Konishi et al., 1999). Während der positiven Emotionsbedingung zeigte sich in unserer ersten fMRT-Studie eine Deaktivierung des inferioren frontalen Gyrus. Möglicherweise inhibieren die positiven Emotionen die Rückzugsreaktion über andere Mechanismen, so dass eine geringere Inhibition durch die inferioren frontalen Areale notwendig war.

Eine alternative Erklärung für die Deaktivierungen könnte ein verringerter nozizeptiver Input aus dem sekundären somatosensorischen Kortex sein, für den ebenfalls eine Deaktivierung während der positiven Emotionen festgestellt wurde. Gegen eine solche Erklärung sprechen einige Befunde der Korrelationsanalysen. Diese zeigen, dass Aktivierungsänderungen in den eher lateral gelegenen frontalen Arealen, für die in der Gruppenauswertung eine Deaktivierung festgestellt wurde, mit der subjektiv erlebten Schmerzintensität der Nonresponder korrelieren: Eine Deaktivierung dieser Regionen während der positiven Emotionen geht mit einer erhöhten Schmerzintensität einher. Somit scheinen zumindest die Deaktivierungen in diesen Arealen nicht auf einen verringerten somatosensorischen Input zurückzuführen sein.

Für ein Areal im rechten frontalen orbitalen Kortex zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem Modulationsmaß der Intensität. Bei den Nonrespondern ging eine erhöhte Aktivierung in diesem orbitalen Kortexareal während der positiven Emotionen mit einer erhöhten Schmerzintensität einher. Der rechte frontale orbitale Kortex scheint insbesondere auf Bestrafung zu reagieren (Davidson, 2003). Möglicherweise empfinden einige der Probanden das Betrachten der erotischen Bilder als peinlich oder unanständig und interpretieren den Schmerzreiz als eine Art Strafe für das Betrachten dieser Bilder. Diese Probanden zeigen eventuell eine Mehraktivierung in diesem rechten frontalen orbitalen Areal während der positiven Emotionen und fokussieren ihre Aufmerksamkeit eher auf den Schmerzreiz als auf die Bilder, so dass sie den Schmerzreiz intensiver wahrnehmen.

Die Korrelationsanalysen zeigen ebenfalls Zusammenhänge zwischen Aktivierungsänderungen in präfrontalen Arealen und dem Schmerzmodulationsmaß des Affekts. So war eine erhöhte Aktivierung im parazingulären Gyrus und im frontalen medialen Kortex bei den positiven Emotionen mit einer Reduktion des Schmerzaffekts assoziiert, während eine Deaktivierung in dieser Region mit einem stärkeren Affekt einherging. Dieser Zusammenhang zeigte sich in einem Areal, das an den prägenualen ACC angrenzt, für den sich ebenfalls ein entsprechender Zusammenhang zeigte. Diese Befunde deuten darauf hin, dass neben Teilen des rostralen ACC auch angrenzende parazinguläre und frontal mediale Areale an der emotionalen Schmerzmodulation beteiligt sind.

In unserer zweiten fMRT-Studie stellten wir ebenfalls eine Interaktion in Form einer Deaktivierung während der negativen Emotionen fest. Diese Deaktivierung zeigte sich v. a. im linken frontalen orbitalen Kortex und im rechten Frontalpol. Die Korrelationsanalysen zeigen, dass eine Deaktivierung in dem Areal des rechten Frontalpol bei den Nonrespondern mit einem stärkeren Schmerzaffekt assoziiert war, während eine erhöhte Aktivierung mit einer Reduktion des Schmerzaffekts einherging. Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich auch für Areale des linken Frontalpol. Möglicherweise sind neben den oben erwähnten zingulären und frontal medialen Arealen auch Areale des Frontalpol an der Schmerzmodulation beteiligt.

Neben der Deaktivierung zeigte sich in der zweiten Studie ebenfalls eine erhöhte Aktivierung während der negativen Emotionen. Die Peak-Voxel des Clusters liegen im linken frontalen orbitalen Kortex und im rechten inferioren frontalen Gyrus. Eine erhöhte Aktivierung des inferioren frontalen Gyrus kann möglicherweise auf eine Bahnung nozizeptiver Reaktionen durch die negativen Emotionen zurückgeführt werden, durch die eine verstärkte Inhibition

durch inferiore frontale Areale erforderlich wird, damit die Probanden ihre Hand nicht sofort nach Beginn des Schmerzempfindens zurückziehen.

Ganzkopfanalysen. In den explorativen Ganzkopfanalysen zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen der Schmerz- und der Emotionsverarbeitung in einigen bei den ROI-Analysen nicht berücksichtigten Regionen.

In beiden fMRT-Studien trat bei der Schmerzstimulation eine Deaktivierung in Arealen des **Cerebellums** während der emotionalen Bilder im Vergleich zu den neutralen Bildern auf. Das Cerebellum wird in erster Linie mit motorischen Funktionen in Verbindung gebracht, ist jedoch sehr wahrscheinlich auch an anderen Prozessen wie z.B. die Regulation autonomer Funktionen, Verhalten und Kognitionen beteiligt (Afifi & Bergman, 1998). Das Cerebellum erreichen Afferenzen aus vielen verschiedenen Regionen. Die drei Hauptquellen für die Afferenzen ins Cerebellum sind das Rückenmark, das vestibuläre System und der cerebrale Kortex. So erreichen das Cerebellum auch Informationen aus sensorischen Kortexarealen und aus limbischen Strukturen. Efferenzen gehen vom Cerebellum z.B. in den Hirnstamm und zum Thalamus (Afifi & Bergman, 1998).

Das Cerebellum zeigt sowohl eine Aktivierung unter emotionaler als auch unter nozizeptiver Stimulation. Wager und Kollegen (2003) berichten in ihrem Übersichtsartikel, dass das Cerebellum vor allem durch negative Emotionen aktiviert wird und eher mit Rückzugstendenzen assoziiert ist. Eine Aktivierung des Cerebellums während nozizeptiver Stimulation zeigte sich in verschiedenen Studien (siehe z.B. Christmann, Koeppel, Braus, Ruf & Flor, 2007; Moriguchi et al., 2006; Röder, Michal, Overbeck, Van de Ven & Linden, 2007; Seminowicz & Davis, 2006). Einen positiven Zusammenhang zwischen der Aktivierung des Cerebellums und der subjektiven Schmerzintensität und dem Schmerzaffekt stellten Christmann und Kollegen (2007) fest. Seminowicz und Davis (2006) konnten eine Deaktivierung im Cerebellum während einer Schmerzstimulation nachweisen, bei der die Probanden gleichzeitig eine kognitive Aufgabe bewältigen sollten. Eine Deaktivierung des Cerebellums während der Modulation von Schmerz spiegelt möglicherweise einen verringerten nozizeptiven Input aus sensorischen Kortexarealen wider und geht eventuell mit verminderten Rückzugsreaktionen einher.

Über seine thalamischen Verbindungen kann das Cerebellum vermutlich Einfluss auf die Schmerzverarbeitung ausüben. Eine Stimulierung des Cerebellums mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation verändert die Wahrnehmungsschwelle für Kältereize. Eine hochfrequente Stimulation führte in einer Studie von Landgrebe und Kollegen (2007) zu

einem Absinken der Kälteschmerzschwelle. Die Stimulation des Cerebellums moduliert die Aktivität thalamischer Kerne und übt über diese vermutlich Einfluss auf andere Schmerz verarbeitende neuronale Strukturen aus (Landgrebe, Langguth, Barta, Hajak & Eichhammer, 2007).

In der ersten Studie wurde während der Schmerzstimulation zudem eine Deaktivierung in einem parietalen Areal um den rechten **intra-parietalen Sulcus** bei den positiven Emotionen identifiziert. Dieser Sulcus teilt den Parietallappen in superiore und inferiore Teile. Der superiore Parietallappen ist an der verhaltensbezogenen Interaktion eines Individuums mit seiner Umgebung beteiligt. Der supramarginale Gyrus und der angulare Gyrus, zwei Gyri des inferioren Parietallappens, die den Hauptassoziationskortex bilden, sind an der Integration verschiedener sensorischer Informationen für die Wahrnehmung beteiligt. Diese Gyri sind mit den sensorischen Kortexarealen verbunden (Afifi & Bergman, 1998). Eine Deaktivierung dieser Region während der Schmerzstimulation bei den positiven Emotionen geht möglicherweise auf einen verringerten nozizeptiven Input zurück.

In der zweiten Studie wurde bei der Schmerzstimulation während der negativen Emotionen eine Deaktivierung in einem Areal identifiziert, das ebenfalls Teile des supramarginalen Gyrus, aber auch laterale **occipitale Areale** beinhaltet, wobei das Cluster der Deaktivierung in der linken Hemisphäre lokalisiert war und sich bis zu den visuellen Arealen erstreckte. Die geringere Aktivierung occipitaler visueller Areale lässt sich eventuell mit einer veränderten emotionalen Verarbeitung während der Schmerzstimulation erklären, wobei diese Interaktion nur bei den negativen Emotionen aufzutreten scheint. Da die Augen der Probanden während der Experimente über eine Augenkamera beobachtet wurden, kann ausgeschlossen werden, dass die Deaktivierung visueller Areale auf ein Schließen der Augen bei den negativ-valenten Bildern zurückgeht. Es wird angenommen, dass emotionale Stimuli Aufmerksamkeitszuwendung erfordern und auf diese Weise von einem Schmerzreiz ablenken können (De Wied & Verbaten, 2001). Sehr wahrscheinlich beansprucht jedoch auch ein Schmerzreiz ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit, so dass bei einer simultanen emotionalen und nozizeptiven Stimulation für beide Stimuli nur begrenzte Aufmerksamkeitsressourcen zur Verfügung stehen. Den Probanden unserer Studien wurden keine Aufgaben bezüglich ihrer Aufmerksamkeitsfokussierung gegeben. Während die Probanden ihre Aufmerksamkeit vermutlich gerne auf die erotischen Bilder richteten und sich so von dem Schmerzreiz ablenken konnten, empfanden die Probanden die schmerzassoziierten Bilder, auf denen Unfallopfer, abgetrennte Gliedmaßen u. ä. zu sehen war, möglicherweise als unangenehmer als den Schmerzreiz. Indem sie ihre Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz fokussierten,

konnten sich die Probanden von dem Betrachten der negativ-valenten Bilder ablenken. Eine solche Ablenkung von diesen Bildern könnte die beobachtete Deaktivierung während der Schmerzstimulation erklären.

4.5 Einschränkungen der Studien

In unseren fMRT-Studien konnte keine Schmerzmodulation durch die Emotionen auf Ebene des Verhaltens und Erlebens nachgewiesen werden. Die auf neuronaler Ebene festgestellten Interaktionen lassen sich damit ebenfalls nur mit Vorsicht interpretieren. Möglicherweise waren die in unseren Studien ausgelösten neuronalen Aktivierungsänderungen zu gering, um Veränderungen bei den verhaltensbezogenen oder subjektiven Schmerzmaßen zu bewirken. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die neuronalen Aktivierungsänderungen nicht mit einer Modulation der Schmerzwahrnehmung und der Schmerzreaktionen zusammenhängen, sondern andere Prozesse, z.B. eine veränderte emotionale Verarbeitung widerspiegeln. Gegen eine solche Annahme sprechen die Zusammenhänge zwischen den neuronalen Aktivierungsänderungen während der Schmerzstimulation unter den emotionalen Bedingungen einerseits und den Modulationsmaßen der Schmerzschwelle, der Schmerztoleranz sowie der subjektiven Schmerzmaße andererseits. Da diese in den Korrelationsanalysen aufgezeigten Zusammenhänge zum Teil auf kleinen Stichproben beruhen, sind jedoch auch diese Befunde zunächst nur mit Vorsicht zu betrachten und bedürfen der Replikation mit größeren Stichproben.

Die auf Gruppenebene nicht erfolgte Modulation der Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und subjektiven Schmerzmaße könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Zum einen waren die in den Studien ausgelösten Emotionen möglicherweise nicht intensiv genug, um eine Modulation der Schmerzwahrnehmung zu erreichen. So wurden zwar die gewünschten Emotionen induziert, die Einschätzungen der positiven bzw. negativen Valenz und der Erregung fielen jedoch insgesamt niedriger aus als erwartet.

Ein weiterer, methodischer, Einflussfaktor ist die Einteilung der Probanden in Nonresponder und Responder. Bei der Auswertung der subjektiven Schmerzeinschätzungen wurden nur die Probanden berücksichtigt, die ihre Hand nicht von dem Schmerzreiz zurückzogen, da nur bei ihnen die gleiche Schmerzstimulationsdauer vorlag. Bei der Toleranz hingegen wurden nur die Probanden berücksichtigt, die ihre Hand von dem Schmerzreiz nahmen und für die damit eindeutige Toleranzzeiten vorlagen. Aus diesem Grund beruhen die entsprechenden statistischen Analysen auf kleinen Stichproben und haben nur eine geringe Teststärke. Die Wahl eines Schmerzreizes mit einer einheitlichen Schmerzstimulationsdauer, z.B. ein kurzer

Hitzereiz oder elektrische Schocks, für alle Probanden stellt eine Alternative zum CPT dar, die größere Stichproben garantiert.

Ein Vorteil des CPT ist, dass er standardisierte Messungen von Schmerzreaktionen auf der Verhaltensebene erlaubt und durch den Einsatz in fMRT-Studien Aussagen über Zusammenhänge neuronaler Aktivierung und Verhalten ermöglicht. Der CPT geht jedoch bei einer längeren Exposition mit einem Taubheitsgefühl und einer verminderten Sinnesempfindung einher (Eccleston, 1995). Aus diesem Grund lässt sich beispielsweise nicht sagen, ob die Aktivierungsunterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern in dem Kontrast Schmerz > Kälte in fMRT-Studie 2 auf eine unterschiedliche neuronale Schmerzverarbeitung in den beiden Gruppen oder auf die unterschiedliche Stimulationsdauer mit einer möglicherweise abnehmenden Intensität des Schmerzes bei den Nonrespondern zurückgehen. Die sich verändernde Schmerzqualität des CPT hat vermutlich auch Einfluss auf die subjektiven Schmerzeinschätzungen. Die erst nach der sechs-minütigen Schmerzstimulation erhobenen subjektiven Schmerzeinschätzungen spiegeln daher möglicherweise nicht nur die emotionale Schmerzmodulation wider. Die wahrscheinlich abnehmende Schmerzintensität während des CPT tritt zwar sowohl in den emotionalen als auch in den neutralen Kontrollbedingungen auf. Unklar ist jedoch, inwieweit die emotionalen Bedingungen mit der unterschiedlichen Qualität des CPT während der Schmerzstimulation interagieren.

Für die Interpretierbarkeit des Verhaltens der Responder ist es wichtig, dass die Dauer der Bildpräsentationen nicht an die Dauer der Schmerzstimulation gekoppelt ist. In unseren Studien wurden die Bilder unabhängig von dem Verhalten der Probanden immer sechs Minuten lang gezeigt. Damit wurde ausgeschlossen, dass der Wunsch, bestimmte Bildkategorien länger bzw. kürzer zu betrachten oder die Dauer des Experiments insgesamt zu verkürzen, Einfluss auf das Verhalten der Probanden hatte.

Dynamische Modelle der neuronalen Emotionsverarbeitung verdeutlichen, dass sich emotionale und kognitive Prozesse wechselseitig beeinflussen und bedingen. In unseren Studien wurden die mit den Emotionen einhergehenden kognitiven Prozesse, die neben der affektiven Komponente des Emotionserlebens wahrscheinlich ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Schmerzmodulation spielen, nicht berücksichtigt. Daher lässt sich nicht sagen, ob die in der zweiten Vorstudie festgestellte Schmerzmodulation und die in den beiden fMRT-Studien nachgewiesenen Interaktionen zwischen der Schmerzverarbeitung und der Emotionsverarbeitung auf die emotionale Valenz oder aber auf andere Einflussfaktoren wie

z.B. Aufmerksamkeits- oder kognitive Prozesse zurückzuführen sind. Es gibt jedoch neurophysiologische Hinweise darauf, dass Aufmerksamkeit und Affekt unterschiedliche Effekte bei der Schmerzverarbeitung haben (Kenntner-Mabiala et al., 2008). Um die Wirkmechanismen der emotionalen Schmerzmodulation besser verstehen zu können, sollten in zukünftigen Studien Einflussfaktoren wie beispielsweise Aufmerksamkeit oder kognitive Bewältigungsstrategien mit erhoben und kontrolliert werden.

In unseren Studien wurden ausschließlich Männer untersucht. Da es Hinweise darauf gibt, dass Unterschiede in der Schmerzmodulation durch Emotionen zwischen Männern und Frauen auftreten (siehe Abschnitt 1.4.3), lassen sich die Befunde unserer Studien nicht auf Frauen übertragen.

Die in unseren Studien eingesetzte Schmerzstimulation erlaubte den Probanden ein hohes Maß an Kontrolle über den Schmerzstimulus. Im Gegensatz dazu sind viele Schmerz Erfahrungen im Alltag oder in medizinischen Settings weniger oder gar nicht kontrollierbar. Inwieweit Emotionen die Schmerzwahrnehmung in solchen Situationen beeinflussen können, lässt sich mit experimentellen Studien, in denen die Probanden den Beginn und die Dauer der Schmerzstimulation selber bestimmen können, nicht beantworten.

Zudem sollten nicht nur Studien mit gesunden Probanden, sondern auch mit Schmerzpatienten durchgeführt werden, da sich durch eine emotionale Schmerzmodulation gerade für diese Patienten alternative Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

4.6 Schlussfolgerungen

Der Überblick über verschiedene Schmerzmodulationsstudien zeigt, dass Emotionen die subjektive Schmerzwahrnehmung und die Schmerzreaktionen beeinflussen können. Während positive Emotionen den Schmerz häufig reduzieren, können negative Emotionen den Schmerz sowohl verstärken als auch reduzieren. Unsere fMRT-Studien zeigen, dass es auch auf neuronaler Ebene zu Interaktionen zwischen der Schmerzverarbeitung und der Emotionsverarbeitung kommt. Es wurden Aktivierungsänderungen in einigen der Schmerz verarbeitenden Strukturen und in Strukturen festgestellt, die mit der Initiierung Schmerz modulierender Prozesse in Zusammenhang stehen. Zudem konnten wir Zusammenhänge zwischen der Interaktion auf neuronaler Ebene und den Schmerzmodulationsmaßen auf Verhaltens- und subjektiver Ebene nachweisen. Insgesamt betrachtet deuten diese Befunde darauf hin, dass die veränderte Schmerzwahrnehmung während des emotionalen Erlebens nicht nur auf einer veränderten Bewertung des Schmerzerlebens beruht, sondern auf einer Beeinflussung der neuronalen Schmerzverarbeitung.

Dynamische Modelle der neuronalen Emotionsverarbeitung betonen den bi- bzw. multidirektionalen Informationsfluss zwischen den zum Teil sehr eng und reziprok verknüpften neuronalen Strukturen, die, je nach den spezifischen Erfordernissen einer Situation, verschiedene Netzwerke bilden können. Bei der Regulation und Integration des Informationsflusses in diesen Netzwerken sind Regionen, die vielfältige Verbindungen zu anderen Regionen aufweisen, nach Ansicht von Pessoa (2008) besonders bedeutsam. Aufgrund ihrer zahlreichen Faserverbindungen zu anderen Strukturen und ihrer vielfältigen Funktionen sind Strukturen wie der ACC, die Amygdala, die Insula und der PFC dazu prädestiniert, somatosensorische, affektive und kognitive Prozesse zu integrieren. Im Folgenden werden die wichtigsten Befunde unserer Studien zu diesen Strukturen hinsichtlich der Schmerzmodulation kurz zusammengefasst.

Während der kaudale Teil des ACC mit der Schmerzverarbeitung in Zusammenhang gebracht wird, wird der prägenuale ACC mit der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse assoziiert. In unseren Studien ging eine erhöhte Aktivierung im kaudalen ACC während der Modulationsphase mit einer höheren Schmerzintensität und einer Abnahme der Toleranz einher, eine Deaktivierung in dieser Region war mit einer geringeren Schmerzintensität und einer erhöhten Toleranz assoziiert. Diese Befunde zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen durch Emotionen ausgelösten Aktivierungsänderungen in den schmerzverarbeitenden Arealen des zingulären Kortex und Änderungen in dem subjektiv erlebten Schmerz und der Schmerzreaktion gibt. Eine erhöhte Aktivierung im prägenualen ACC bei der Modulation ging mit einer Reduktion des Schmerzaffekts einher, während eine Deaktivierung mit einem verstärkten Schmerzaffekt assoziiert war. Dieser Befunde spricht für die Rolle des rostralen ACC bei der Modulation von Schmerz.

Auch die Amygdala wird sowohl mit der Schmerzverarbeitung als auch mit der Schmerzmodulation in Verbindung gebracht. In unseren Studien zeigten sich unterschiedliche Zusammenhänge der linken und rechten Amygdala mit den verschiedenen Schmerzmodulationsmaßen. Eine erhöhte Aktivierung in der linken Amygdala in der Modulationsphase war mit einer verringerten Schmerzintensität assoziiert, während eine Deaktivierung mit einer erhöhten Intensität einherging. Eine erhöhte Aktivierung der rechten Amygdala in den emotionalen Bedingungen ging zum Teil mit erhöhten subjektiven Schmerzintensitätseinschätzungen sowie einer verringerten Toleranz einher, während eine Deaktivierung mit einer erhöhten Toleranz einherging. Möglicherweise sind die rechte und die linke Amygdala an unterschiedlichen Funktionen beteiligt. Eine Aktivierung der rechten Amygdala spiegelt möglicherweise das frühe Erkennen emotionaler Stimuli wider. Eine

erhöhte Aktivierung der linken Amygdala hingegen reflektiert vermutlich eine nachgeschaltete und spezifischere Evaluation der Stimuli, die möglicherweise in der Initiierung schmerzmodulierender Prozesse resultiert.

Die Insula ist vermutlich an der Bewertung der Relevanz nozizeptiver und emotionaler Stimuli für die Aufrechterhaltung der Homöostase eines Organismus beteiligt. Während der Schmerzstimulation gab es eine Deaktivierung in der linken anterioren Insula bei den positiven Emotionen, während es bei den negativen Emotionen zu einer erhöhten Aktivierung in der linken anterioren Insula kam. Die anteriore Insula ist an der Antizipation positiver und negativer Veränderungen des Körpergefühls beteiligt (Vaitl, im Druck). Möglicherweise wirken positive Emotionen den durch die Schmerzstimulation hervorgerufenen Veränderungen in der Homöostase und Befindlichkeit entgegen, während negative Emotionen die Befindlichkeit zusätzlich beeinträchtigen. Auf interindividueller Ebene zeigten sich Zusammenhänge zwischen der Aktivierung in der Insula während der Modulationsphase und dem Modulationsmaß der Toleranz. Eine erhöhte Aktivierung in der posterioren Insula ging mit einer Abnahme der Toleranz bei den negativen Emotionen einher, während eine Deaktivierung in dieser Region mit einer Zunahme der Toleranz assoziiert war. Dieser Befund deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung der Insula und der Schmerzreaktion hin. Auch andere Autoren vermuten, dass die Insula nicht nur an der Evaluation eines Schmerzreizes beteiligt ist, sondern ebenso an den aus der Bewertung resultierenden reaktionsbezogenen Komponenten des Schmerzerlebens (Wager & Barrett, 2004).

Der präfrontale Kortex wird in erster Linie mit kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht, er ist jedoch ebenfalls an der Verarbeitung emotionaler und nozizeptiver Reize beteiligt. In unseren Studien zeigten sich u. a. Zusammenhänge zwischen Aktivierungsänderungen in präfrontalen Arealen während der Modulationsphase und dem Schmerzmodulationsmaß des Affekts. So war eine erhöhte Aktivierung im frontalen medialen Kortex und im Frontalpol mit einer Reduktion des Schmerzaffekts assoziiert, während eine Deaktivierung in diesen Regionen mit einem stärkeren Affekt einherging. Diese Befunde deuten darauf hin, dass frontal mediale Areale und Regionen des Frontalpol an der emotionalen Schmerzmodulation beteiligt sind. Angenommen wird beispielsweise, dass der mediale präfrontale Kortex über seine Verbindungen zur Amygdala als „top-down“ Modulator intensiver emotionaler Reaktionen fungiert (Phan et al., 2004), zu denen auch der Schmerzaffekt gezählt werden kann.

Werden die Annahmen dynamischer Modelle zur neuronalen Emotionsverarbeitung auf die neuronalen Korrelate der Schmerzmodulation durch Emotionen übertragen, bedeutet dies, dass Kernstrukturen, die als Integrationszentren verschiedener affektiver, kognitiver und somatosensorischer Informationen dienen, wie z.B. die Amygdala, der ACC oder die Insula, miteinander und mit anderen Strukturen Netzwerke bilden. Die Netzwerke können sich je nach Kontext aus unterschiedlichen Strukturen zusammensetzen, eine oder mehrere verschiedene Funktionen erfüllen und damit die adaptive Auseinandersetzung eines Organismus mit seiner Umwelt, in diesem Fall mit dem Schmerzreiz und mit den emotionalen Stimuli, gewährleisten. Durch die bi- bzw. multidirektionale Kausalität der verschiedenen neuronalen Verarbeitungsprozesse lassen sich affektive und kognitive Einflüsse auf die Schmerzverarbeitung auf neuronaler Ebene nur schwer voneinander trennen. Die oben genannten Kernstrukturen sind vermutlich alle an Bewertungsprozessen von Schmerzreizen und emotionalen Stimuli beteiligt. Ihre vielfältigen, zum Teil reziproken, Verbindungen miteinander und mit anderen Strukturen erlauben es ihnen, verschiedene Schmerzkomponenten zu beeinflussen. Über Verbindungen zu visuellen Arealen können Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst werden, was sehr wahrscheinlich Einfluss auf die Verarbeitung der sensorischen Komponente des Schmerzerlebens hat (Kenntner-Mabiala et al., 2008). Faserverbindungen zu den Basalganglien oder direkte Verbindungen zu motorischen Arealen erlauben die Modulation motorischer Schmerzreaktionen. Autonome Prozesse der Schmerzverarbeitung, wie beispielsweise Puls- und Blutdrucksteigerungen, können über Verbindungen zum Hypothalamus und zum Hirnstamm beeinflusst werden und über Verbindungen ins PAG kann das endogene deszendierende schmerzmodulierende System angestoßen werden, das wiederum den nozizeptiven Informationsfluss im Hinterhorn des Rückenmarks modulieren kann.

5 Literaturverzeichnis

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169-177.
- Afifi, A. K. & Bergman, R. A. (1998). *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York: McGraw-Hill.
- Alden, A. L., Dale, A. & DeGood, D. E. (2001). Interactive effects of the affect quality and directional focus of mental imagery on pain analgesia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 26(2), 117-126.
- Ashby, F. G., Isen, A. M. & Turken, U., (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106(3), 529-550.
- Asmundson, G. J. G. & Taylor, S. (1996). Role of anxiety sensitivity in pain-related fear and avoidance. *Journal of Behavioral Medicine*, 19(6), 577-586.
- Berntzen, D. & Sen, B. (1986). *Effects of experimentally induced positive and negative mood on laboratory pain*. In D. Berntzen (Hrsg.), Analysis and management of experimental and clinical pain, Paper IV, Tapir: Trondheim.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C. & Büchel, C. (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRT. *Pain*, 99, 313-321.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C. & Büchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 120, 8-15.
- Bolles, R. C. & Fanselow, M. S. (1980). A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *The Behavioral and Brain Sciences*, 3, 291-323.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdale, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125, 1326-1336.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Jornal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59.
- Brooks, J. C. W., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D. & Roberts, N. (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage*, 15, 293-301.
- Bruehl, S., Carlson, C.R. & McCubbin, J.A. (1993). Two brief interventions for acute pain. *Pain*, 54, 29-36.

- Büchel, C., Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B. & Weiller, C. (2002). Dissocial neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 970-976.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222.
- Casey, K. L., Svensson, P., Morrow, T. J., Raz, J., Jone, C. & Minoshima, S. (2000). Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 525-533.
- Christmann, C., Koepp, C., Braus, D., Ruf, M. & Flor, H. (2007). A simultaneous EEG-fMRT study of painful electric stimulation. *Neuroimage*, 34, 1428-1437.
- Chudler, E. H. & Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60, 3-38.
- Cogan, R., Cogan, C., Waltz, W. & McCue, M. (1987). Effects of laughter and relaxation on discomfort thresholds. *Journal of Behavioral Medicine*, 10(2), 139-144.
- Coghil, R. C., McHaffie, J. G. & Yen, Y. F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8538-8542.
- Cornwall, A. & Donderi, D. C. (1988). The effect of experimentally induced anxiety on the experience of pressure pain. *Pain*, 35, 105-113.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.-K., Cipolotti, L., Shallice, T. & Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126, 2139-2152.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., van Houdenhove, A. & van den Broeck, A. (1999a). Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *Journal of Psychosomatic Research*, 47(5), 403-410.
- Crombez, G., Vlaeyen, J. W. S., Heuts, P. H. T. G. & Lysens, R. (1999b). Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*, 80, 329-339.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N. & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52, 95-111.

- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L. B., Parvizi, J. & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature neuroscience*, 3(10), 1049-1056.
- Damasio, A. R. (2001). Emotion and the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 101-106.
- Damasio, A. R. (2002). *Ich fühle, also bin ich* (3. Aufl.). Ullstein Taschenbuchverlag: München.
- Davidson, R. J. & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C. & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126(6), 890-909.
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L. & Mikulis, D. J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), 3370-3380.
- Derbyshire, S. W. G., Jones, A. K. P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D. & Firestone, L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73, 431-445.
- Derbyshire, S. W. G., Vogt, B. A. & Jones, A. K. P. (1998). Pain and stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Experimental Brain Research*, 118, 52-60.
- De Wied, M. & Verbaten, M. N. (2000). Affective picture processing, attention, and pain tolerance. *Pain*, 90, 163-172.
- Dionne, R. A., Bartoshuk, L., Mogil, J. & Witter, J. (2005). Individual responder analyses for pain : does one pain scale fit all ? *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(3), 125-130.
- Donner, B., Willweber-Strumpf, A. & Zenz, M. (2001). *Schmerzmessung*. In M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*, 2. Aufl., S. 109-125. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart.
- Eccleston, C. (1995). The attentional control of pain: methodological and theoretical concerns. *Pain*, 63, 3-10.
- Edens, J. L. & Gil, K. M. (1995). Experimental induction of pain: utility in the study of clinical pain. *Behavior Therapy*, 26, 197-216.

- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25, 1325-1335.
- Ekman, P. (1992). Are there basic emotions? *Psychological Review*, 99(3), 550-553.
- Esslen, M., Pascual-Marqui, R. D., Hell, D., Kochi, K. & Lehmann, D. (2004). Brain areas and time course of emotional processing. *Neuroimage* 21, 1189-1203.
- Faymonville, M.-E., Roediger, L., Fiore, G. D., Delgado, C., Phillips, C., Lamy, M., Luxen, A., Maquet, P. & Laureys, S. (2003). Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Cognitive Brain Research*, 17, 255-262.
- Ferretti, A., Caulo, M., Del Gratta, C., Di Matteo, R., Merla, A., Montorsi, F., Pizzella, V., Pompa, P., Rigatti, P., Rossini, P. M., Salonia, A., Tartaro, A. & Romani, G. L. (2005). Dynamics of male sexual arousal: Distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage*, 26, 1086-1096.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 565-575.
- Fields, H. (2007). Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 32(3), 242-246.
- Flor, H., Breitenstein, C., Birbaumer, N. & Fürst, M. (1995). A psychophysiological analysis of spouse solicitousness towards pain behaviors, spouse interaction, and pain perception. *Behavior Therapy*, 26, 255-272.
- Frankenstein, U. N., Richter, W., McIntyre, M. C. & Remy, F. (2001). Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage*, 14, 827-836.
- Frankland, P. W. & Teixeira, C. M. (2005). A pain in the ACC. *Molekular Pain*, 1(14).
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27, 729-737.
- Georg, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P. & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *The American journal of psychiatry*, 152(3), 341-351.
- Greil, H. (2001). Körpermaße 2000: aktuelle Perzentilwerte der deutschen Bevölkerung im jungen Erwachsenenalter. *Brandenburgische Umwelt Berichte (BUB)*, 10, 23-53.
- Greenstein, S. M. (1984). Pleasant and unpleasant slides: Their effect on pain tolerance. *Cognitive Therapy and Research*, 8, 201-209.

- Haythornthwaite, J. A. & Benrud-Larson, L. M. (2000). Psychological aspects of neuropathic pain. *Clinical journal of pain*, 16(2), 101-105.
- Hirsch, M. S. & Liebert, R. M. (1998). The physical and psychological experience of pain: the effects of labeling and cold pressor temperature on three pain measures in college women. *Pain*, 77, 41-48.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H. & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of neurophysiology*, 86(1), 402-411.
- Hoffman, H. G., Richards, T. L., Coda, B., Bills, A. R., Blough, D., Richards, A. L. & Dharar, S. R. (2004). Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *NeuroReport*, 15(8), 1245-1248.
- Horan, J. J. & Dellinger, J. K. (1974). "In vivo" emotive imagery: a preliminary test. *Perceptual and Motor Skills*, 39, 359-362.
- Hsieh, J.-C., Stahle-Bäckdahl, M., Hägermark, Ö., Stone-Elander, S., Rosenquist, G. & Ingvar, M. (1995). Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*, 64, 303-314.
- Hutchison, W. D., Davis, K. D., Lozano, A. M., Tasker, R. R. & Dostrovsky, J. O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2(5), 403-405.
- Huynh Bao, Q.V. & Rainville, P. (2003). Modulation of experimental pain by emotion induced using hypnosis. *Pain Research and Management*, 8 (Suppl B), 35B.
- Hyman, S. E. (1998). A new image for fear and emotion. *Nature*, 393, 417-418.
- Janssen, S. A. & Arntz, A. (1996). Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. *Pain*, 66, 145-150.
- Janssen, S. A., Arntz, A. & Bouts, S. (1998). Anxiety and pain: epinephrine-induced hyperalgesia and attentional influences. *Pain*, 76, 309-316.
- Janssen, S. A., Spinhoven, P. & Brosschot, J. F. (2001). Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 51, 479-485.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17, 825-841.

- Jenkinson, M. (2004). Improving the registration of B0-distorted EPI images using calculated cost function weights. Tenth Int. Conf. on Functional Mapping of the Human Brain.
- Smith, S. (2002). Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping*, 17, 143-155.
- Jenkinson, M. & Smith, S. M. (2001). A Global Optimisation Method for Robust Affine Registration of Brain Images. *Medical Image Analysis* 5(2), 143-156.
- Jensen, M. P., Karoly, P. & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 27, 117-126.
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M. J., Mühlberger, A. & Pauli, P. (2008). Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biological Psychology*, 78, 114-122.
- Kenntner-Mabiala, R. & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, 42, 229-267.
- Keogh, E., Ellery, D., Hunt, C. & Hannent, I. (2001). Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain*, 91, 91-100.
- Keogh, E., Thompson, T. & Hannent, I. (2003). Selective attentional bias, conscious awareness and the fear of pain. *Pain*, 104, 85-91.
- Kimbrell, T. A., George, M. S., Parekh, P. I., Ketter, T. A., Podell, D. M., Danilson, A. L., Repella, J. D., Bendon, B. E., Willis, M. W., Herscovitch, P. & Post, R. M. (1999). Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biological Psychiatry*, 46(4), 454-465.
- Kong, J., White, N. S., Kwong, K. K., Vangel, M. G., Rosman, I. S., Gracely, R. H. & Gollub, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Human Brain Mapping*, 27, 715-721.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J. & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 102(36), 12950-12955.
- Krittayaphong, R., Light, K. C., Golden, R. N., Finkel, J. B. & Sheps, D. S. (1996). Relationship among depression scores, [beta]-endorphin, and angina pectoris during exercise in patients with coronary artery disease. *Clinical journal of Pain*, 12(2), 126-133.

- Kurata, J., Thulborn, K. R., Gyulai, F. E. & Firestone, L. L. (2002). Early decay of pain-related cerebral activation in functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*, 96(1), 35-44.
- Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. & Davis, K. D. (2000). An fMRT study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*, 85, 359-374.
- Lancaster, J. L., Summerlin, J. L., Rainey, L., Freitas, C. S. & Fox, P. T. (1997). The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels. *Neuroimage*, 5, 633.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A. & Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, 10, 120-131.
- Landgrebe, M., Langguth, B., Barta, W., Hajak, G. & Eichhammer, P. (2007). Modulation der Kalt-Warm-Wahrnehmung durch zerebelläre repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) – Ergebnisse einer Pilotstudie. *Psychiatrische Praxis*, 34, Suppl. 1, 10-12.
- Lane, R. D., Fink, G. R., Chau, P. M.-L. & Dolan, R. J. (1997a). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *NeuroReport*, 8, 3969-3972.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., Schwartz, G. E. & Davidson, R. J. (1997b). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 926-933.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Bradley, M. M., Lang, P. J., Ahern, G. L., Davidson, R. J. & Schwartz, G. E. (1997c). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, 35(11), 1437-1444.
- Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. (1990). *International Affective Picture System*. Center of Research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville, Florida.
- Lang, P. (1995). The emotion probe. Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50(5), 372-385.
- Lazarus, R. S. (1991). Cognition and Motivation in Emotion. *American Psychologist*, 46(4), 352-367.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46, 209-235.

- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G. & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception – I. *Behaviour Research and Therapy*, 21(4), 401-408.
- Lewis, M. D. (2005). Bridging emotion theory and neurobiology through dynamic systems modeling. *Behavioral and Brain Sciences*, 28, 169-245.
- Logothetis, N. K. & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735-769.
- Longe, S. E., Wise, R., Bantick, S., Lloyd, D., Johansen-Berg, H., McGlone, F. & Tracey, I. (2001). Counter-stimulatory effects on pain perception and processing are significantly altered by attention: an fMRI study. *Neuroreport*, 12(9), 2021-2025.
- Lorenz, J., Minoshima, S. & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126, 1079-1091.
- Luu, P. & Posner, M. I. (2003). Anterior cingulate cortex regulation of sympathetic activity. *Brain*, 126, 2119-2120.
- MacLean, P. D. (1967). The brain in relation to empathy and medical education. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 144(5), 374-382.
- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences*, 22, 310-316.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Burdette, J. B. & Kraft, R. A. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19, 1233-1239.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J. & Burdette, J. H. (2004). Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the talairach atlas. *Neuroimage*, 21(1), 450-455.
- Manning, B. H. (1998). A lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the central amygdale. *The Journal of Neuroscience*, 18(22), 9453-9470.
- Marchand, S. & Arsenault, P. (2002). Odors modulate pain perception. A gender-specific effect. *Physiology & Behavior*, 76, 251-256.
- Mason, P. (2001). Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 737-777.
- Mc Grath, P. A. & Dade, L. A. (2004). *Strategies to Decrease Pain and Minimize Disability*. In D.D. Price & M.C. Bushnell (Hrsg.), *Psychological methods of pain control: basic science and clinical perspectives*, S. 73-96. IASP Press: Seattle.

- McNeil, D. W. & Rainwater, A. J. (1998). Development of the Fear of Pain Questionnaire – III. *Journal of Behavioral Medicine*, 21(4), 389-410.
- Meagher, M. W., Arnau, R. C. & Rhudy, J. L. (2001). Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 79-90.
- Mense, S. S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Der Schmerz*, 18, 225-237.
- Merskey, H. A., (1982). Comments on “Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain-prone disorder.”, *Journal of nervous and mental disease*, 170(7), 409-411.
- Meyer, W.-U., Schützwohl, A. & Reisenzein, R. (2001). *Einführung in die Emotionspsychologie, Band 1. Die Emotionstheorien von Watson, James und Schachter*, 2. Aufl., Verlag Hans Hubert: Bern.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mini, A., Rau, H., Montoya, P., Palomba, D. & Birbaumer, N. (1995). Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *International Journal of Psychophysiology*, 19, 67-77.
- Mitchel, L. A., MacDonald, R. A. R. & Brodie, E. E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *The Journal of Pain*, 5(4), 233-238.
- Moors, A. & De Houwer, J. (2001). Automatic appraisal of motivational valence: Motivational affective priming and Simon effects. *Cognition and Emotion*, 15(6), 749-766.
- Moriguchi, Y., Decety, J., Ohnishi, T., Maeda, M., Mori, T., Nemoto, K., Matsuda, H. & Komaki, G. (2006). Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. *Cerebral Cortex*, 17, 2223-2234.
- Morrison, I. & Downing P. E. (2007). Organization of felt and seen pain responses in anterior cingulate cortex. *NeuroImage*, 37, 642-651.
- Moss, H. & Damasio, A. R. (2001). Emotion, cognition, and the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 98-100.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I. & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3), 207-233.
- Neugebauer, V. (2007). The amygdale: different pains, different mechanisms. *Pain*, 127, 1-2.
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C. & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *The Neuroscientist*, 10, 221-234.

- Nielsen, C. S., Price, D. D., Vassend, O., Stubhaug, A. & Harris, J. R. (2005). Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain*, 119, 65-74.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Osaka, N., Osaka, M., Morishita, M., Kondo, H. & Fukuyama, H. (2004). A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behavioural Brain Research*, 153, 123-127.
- Panksepp, J. (2000). *Emotions as natural kinds within the mammalian brain*. In M. Lewis & M. J. Haviland-Jones (Hrsg), *The Handbook of Emotions*, 2. Aufl, S. 137-156. Guilford Press: New York.
- Papafragou, G. Rolke, R., Birklein, F., Hansen, C., Magerl, W. & Treede, R.-D. (2005). Cold Pressor Test und quantitative sensorische Test. *Der Schmerz*, Suppl. 1, P14.6.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 148-158.
- Petrovic, P. & Ingvar, M. (2002). Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*, 95, 1-5.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-1740.
- Phan, K. L., Wager, T. D., Taylor, S. F. & Liberzon, I. (2004). Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectrums*, 9(4), 258-266.
- Phillips, M. L., Medford, N., Young, A. W., Williams, L., Williams, S. C. R., Bullmore, E. T., Gray, J. A. & Brammer, M. J. (2001). Time courses of left and right amygdalar responses to fearful facial expressions. *Human Brain Mapping*, 12, 193-202.
- Porro, C. A. (2003). Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *The Neuroscientist*, 9(5), 354-369.
- Posse, S., Fitzgerald, D., Gao, K., Habel, U., Rosenberg, D., Moore, G. J. & Schneider, F. (2003). Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage*, 18, 760-768.
- Price, D. D. (2002). Central neural mechanism that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Molecular Interventions*, 2(6), 392-402.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Neuroscience*, 288, 1769-1772.
- Price, D. D. (1995). Unpleasant pain evoked by thalamic stimulation. *Nature Medicine*, 1(9), 885-887.

- Price, D. D., Craggs, J., Verne, G. N., Perlstein, W. M. & Robinson, M. E. (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127, 63-72.
- Price, D. D., Verne, G. N. & Schwartz, J. M. (2006). Plasticity in brain processing and modulation of pain. *Progress in Brain Research*, 157, 333-352.
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg.
- Rainville, P. (2004). *Pain and Emotions*. In D. D. Price & M. C. Bushnell (Hrsg.), Psychological methods of pain control: basic science and clinical perspectives, S. 117-141. IASP Press: Seattle.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C. & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82, 159-171.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C. & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory and Motor Research*, 9(4), 265-277.
- Rainville, P., Huynh Bao, Q. V. & Chretien, P. (2005). Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain*, 118, 306-318.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Fischman, A. J. & Jenike, M. A. (1997). The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biological Psychiatry*, 42, 446-452.
- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. D., Davidson, R. J., Friston, K. J., Yun, L.-S. & Chen, K. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 918-925.
- Ren, K. & Dubner, R. (2002). Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain*, 100, 1-6.
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84, 65-75.
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2001a). Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *The Journal of Pain*, 2(1), 57-64.

- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2001b). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 241-245.
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2003a). Individual differences in the emotional reaction to shock determine whether hypoalgesia is observed. *Pain Medicine*, 4(3), 244-256.
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2003b). Negative affect: effects on an evaluative measure of human pain. *Pain*, 104, 617-626.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E. (2005). Gender differences in pain: Do emotions play a role? *Gender Medicine*, 2(4), 208-226.
- Rhudy J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Nguyen, M. A. T. V. & Rambo, P. (2005). Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*, 42, 579-587.
- Rhudy J. L., Williams, A. E., McCabe, Rambo, P. L. & Russell, J. L. (2006). Emotional modulation of spinal nociception and pain: The impact of predictable noxious stimulation. *Pain*, 126, 221-233.
- Robinson, M. D. (1998). Running from William James' bear: a review of preattentive mechanisms and their contributions to emotional experience. *Cognition and Emotion*, 12(5), 667-696.
- Röder, C. H., Michal, M., Overbeck G., Van de Ven, V. G. & Linden, D. E. J. (2007). Pain response in depersonalization: a functional imaging study using hypnosis in healthy subjects. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76, 115-121.
- Rogan, M. T. & LeDoux, J. E. (1996). Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell*, 85, 469-475.
- Rolls, E. T. (2000). Memory systems in the brain. *Annual Review of Psychology*, 51, 599-630.
- Roy, M., Peretz, I. & Rainville, P. (2003). Effects of emotion induced by music on experimental pain. *Pain Research and Management*, 8 (Suppl B), 33B.
- Sabatinelli, D., Flaisch, T., Bradley, M., Fitzsimmons, J. R. & Lang, P. J. (2004). Affective picture perception: gender differences in visual cortex? *Neuroreport*, 15(7), 1109-1112.
- Salomons, T. V., Johnstone, T., Backonja, M. & Davidson, R. J. (2004). Perceived controllability modulates the neural response to pain. *The Journal of Neuroscience*, 24(32), 7199-7203.
- Salovey, P. & Birnbaum, D. (1989). Influence of mood on health-relevant cognitions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 57(3), 539-551.

- Schäfer, A., Schienle, A. & Vaitl, D. (2005). Stimulus type and design influence hemodynamic responses towards visual disgust and fear elicitors. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 53-59.
- Schanberg L. E., Sandstrom, M. J., Starr, K., Gil, K. M., Lefebvre, J. C., Keefe, F. J., Affleck, G. & Tennen, H. (2000). The relationship of daily mood and stressful events to symptoms in juvenile rheumatic disease. *Arthritis Care and Research*, 13(1), 33-41.
- Scherer, K. R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? *Social Science Information*, 44(4), 695-729.
- Schienle, A., Schäfer, A., Stark, R., Walter, B. & Vaitl, D. (2005). Gender differences in the processing of disgust- and fear-inducing pictures: an fMRI study. *Neuroreport*, 16(3), 277-280.
- Schienle, A., Stark, R., Walter, B., Blecker, C., Ott, U., Sammer, G. & Vaitl, D. (2002). The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport*, 13(16), 2023-2026.
- Schermelleh-Engel, K., Eifert, G. G., Moosbrugger, H. & Frank, D. (1997). Perceived competence and trait anxiety as determinants of pain coping strategies. *Personality and Individual Differences*, 22(1), 1-10.
- Schneider, F., Habel, U., Holthusen, H., Kessler, C., Posse, S., Müller-Gärtner, H.-W. & Arndt, J. O. (2001). Subjektive ratings of pain correlate with subcortical-limbic blood flow: an fMRI study. *Neuropsychobiology*, 43, 175-185.
- Seminowicz, D. A. & Davis, K. D. (2007). Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task. *Cerebral Cortex*, 17, 1412-1422.
- Seminowicz, D. A., Mikulis, D. J. & Davis, K. D. (2004). Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. *Pain*, 112, 48-58.
- Sergerie, K., Chochol, C., Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 811-830.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17, 143-155.
- Smith, L. D. & Wolpin, M. (1989). *Emotive imagery and pain tolerance*. In J. E. Shorr, P. Robin, J.A. Connella & M. Wolpin (Hrsg.), *Imagery: current perspectives*, S. 159-173. Plenum Press: New York.

- Sörös, P., Knecht, S., Imai, T., Gürthler, S., Lütkenhöner, B., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. (1999). Cortical asymmetries of the human somatosensory hand representation in right- and left-handers. *Neuroscience Letters*, 271, 89-92.
- Stark, R., Schienle, A., Girod, C., Walter, B., Kirsch, P., Blecker, C., Ott, U., Schäfer, A., Sammer, G., Zimmermann, M. & Vaitl, D. (2005). Erotic and disgust-inducing pictures – differences in the hemodynamic responses of the brain. *Biological Psychology*, 70, 19-29.
- Stark, R., Schienle, A., Walter, B., Kirsch, P., Blecker, C., Ott, U., Schäfer, A., Sammer, G., Zimmermann, M. & Vaitl, D. (2004). Hemodynamic effects of negative emotional pictures – a test-retest analysis. *Neuropsychology*, 50, 108-118.
- Stark, R., Schienle, A., Walter, B., Kirsch, P., Sammer, G., Ott, U., Blecker, C. & Vaitl, D. (2003). Hemodynamik responses to fear and disgust-inducing pictures: an fMRI study. *International Journal of Psychophysiology*, 50, 225-234.
- Stegge, H., Terwogt, M. M. & Koops, W. (1994). Positive and negative mood effects in children: the mediating influence of task characteristics. *Journal of General Psychology*, 121(4), 333-344.
- Strigo, I. A., Carli, F. & Bushnell, M. C. (2000). Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology*, 92, 699-707.
- Taylor, J. G. & Fragopanagos, N. F. (2005). The interaction of attention and emotion. *Neural Networks*, 18, 353-369.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., Mori, S., Amunts, K. & Zilles, K. (2006). Towards multimodal atlases of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 952-966.
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S. & Matthews, P. M. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2748-2752.
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H. & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Treede, R.-D. (2001). *Physiologische Grundlagen der Schmerzentscheidung und Schmerztherapie*. In M. Zens & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*, 2. Aufl., S. 39-63. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (3. neubearbeitete Aufl.). Urban & Fischer: München

- Uchino, A., Kato, A., Yuzuriha, T., Fakashima, Y. & Kudo, S. (2001). Cranial MR imaging of sequelae of prefrontal lobotomy. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 301-304.
- Vaitl, D., Schienle, A. & Stark, R. (2003). *Emotionen in der Psychotherapie: Beiträge des Neuroimaging*. In G. Schiepek (Hrsg.), *Neurobiologie der Psychotherapie*, S. 158-176. Schattauer Verlag: Stuttgart, New York.
- Vaitl, D. (im Druck). *Neurobiologie der Emotionen*. In G. Schiepek (Hrsg.), *Neurobiologie der Psychotherapie*. Schattauer Verlag: Stuttgart, New York.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P. & Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fMRI analysis. *Pain*, 109, 399-408.
- Van den Hout, J. H. C., Vlaeyen, J. W. S., Houben, R. M. A., Soeters, A. P. M. & Peters, M. L. (2001). The effects of failure feedback and pain-related fear on pain report, pain tolerance, and pain avoidance in chronic low back pain patients. *Pain*, 92, 247-257.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N. & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, 115, 338-347.
- Vlaeyen, J. W. S., Kole-Snijders, A. M. J., Boeren, R. G. B. & van Eek, H. (1995). Fear of movement / (re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioural performance. *Pain*, 62, 363-372.
- Villemure, C., Slotnick, B. M. & Bushnell, M. C. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*, 106, 101-108.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotions interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 533-544.
- Wade, J. B., Dougherty, L. M., Archer, C. R. & Price D. D., (1996). Assessing the stages of pain processing: a multivariate analytical approach. *Pain*, 68, 157-167.
- Wager, T. D. & Barrett, L. F. (2004). From affect to control: functional specialization of the insula in motivation and regulation. Veröffentlichung im Internet, 23 Seiten.
Verfügbar unter:
http://www2.bc.edu/~barretli/pubs/2004/Wager_Edfest_submitted_copy.pdf
[05.02.2007].
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I. & Taylor, S. F. (2003). Valenz, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19, 513-531.

- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303, 1162-1167.
- Walter, B., Hampe, D., Wild, J. & Vaitl., D. (2002). Die Erfassung der Angst vor Schmerzen: Eine modifizierte deutsche Version der Pain Anxiety Symptom Scale (PASS-D). *Der Schmerz*, 16, Sup.1, S.85.
- Weaver, J. & Zillmann, D. (1994). Effect of humor and tragedy on discomfort tolerance. *Perceptual and Motor Skills*, 78, 632-634.
- Wedig, M. M., Rauch, S. L., Albert, M. S. & Wright, C. I. (2005). Differential amygdale habituation to neutral faces in young and elderly adults. *Neuroscience Letters*, 385, 114-119.
- Weisenberg, M., Raz, T. & Hener, T. (1998). The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain*, 76, 365-375.
- Weisenberg, M., Schwarzwald, J. & Tepper, I. (1995). The influence of warning signal timing and cognitive preparation on the aversiveness of cold-pressor pain. *Pain*, 64, 379-385.
- Weisenberg, M., Tepper, I. & Schwarzwald, J. (1995). Humor as a cognitive technique for increasing pain tolerance. *Pain*, 63, 207-212.
- Westcott, T. B. & Horan, J. J. (1977). The effects of anger and relaxation forms in vivo emotive imagery on pain tolerance. *Canadian Journal of Behavioral Science*, 3(9), 216-223.
- Willoughby, S. G., Hailey, B. J., Mulkana, S. & Rowe, J. (2002). The effect of laboratory-induced depressed mood state on responses to pain. *Behavioral Medicine*, 28(1), 23-31.
- Wright, C. I., Fischer, H., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M. & Rauch, S. L., (2001). Differential prefrontal cortex and amygdale habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport*, 12(2), 379-383.
- Wright, C. I., Martis, B., Schwartz, C. E., Shin, L. M., Fischer, H., McMullin, K. & Rauch, S. L. (2003). Novelty responses and differential effects of order in the amygdala, substantia innominata, and inferior temporal cortex. *Neuroimage*, 18, 660-669.
- Wright, P., He, G., Shapira, N. A., Goodman, W. K. & Liu, Y. (2004). Disgust and the insula: fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroreport*, 15(15), 2347-2351.

- Zambreanu, L., Wise, R. G., Brooks, J. C. W., Iannetti, G. D. & Tracey, I. (2005). A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*, 114, 397-407.
- Zelman, D.C., Howland, E.W., Nichols, S.B. & Cleeland, C.S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, 46, 105-111.
- Zillmann, D., de Wied, M., King-Jablonski, D. & Jenzowsky, S. (1996). Drama-induced affect and pain sensitivity. *Psychosomatic Medicine*, 58, 333-341.
- Zillmann, D., Rockwell, S., Schweitzer, K. & Sundar, S. S. (1993). Does humor facilitate coping with physical discomfort? *Motivation and Emotion*, 17(1), 1-21.
- Zimmermann, M. (1999). *Physiologie von Nozizeption und Schmerz*. In H.-D. Basler, C. Franz, B. Köner-Herwig, H.-P. Rehfisch & H. Seemann, (Hrsg), *Psychologische Schmerztherapie*, S. 59-104. Springer: Berlin.
- Zhuo, M. (2005). Central inhibition and placebo analgesia. *Molecular Pain*, 1: 21.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Das Vier-Phasen Modell des Schmerzprozesses	6
Abb. 2	Schmerzkomponenten	7
Abb. 3	Vereinfachte Darstellung der zentralen Stationen der Schmerzverarbeitung	8
Abb. 4	Verschiedene Emotionsmodelle	20
Abb. 5	Neuronale Strukturen und Netzwerke	27
Abb. 6	Neuronale Strukturen in der Emotionsverarbeitung	32
Abb. 7	Wichtige Strukturen des schmerzmodulierenden Systems	59
Abb. 8	Übersicht der verschiedenen Studien	71
Abb. 9	Schemazeichnung des modifizierten CPT-Gerätes	80
Abb. 10	Modifiziertes CPT-Gerät	80
Abb. 11	Auflagefläche aus Aluminium	81
Abb. 12	Auflage der Hand auf dem Schmerzreiz	97
Abb. 13	Ablauf eines Blockes mit Bildpräsentation und Schmerzstimulation	103
Abb. 14	Ergebnisse des Kontrasts (NS - NK) - (ES - EK)	136
Abb. 15	Ergebnisse der Kontraste (NS - NK) - (HS - HK) und (HS - HK) - (NS - NK)	167
Abb. 16	Ergebnisse des Kontrasts (NSn + NSp) - (NKn + NKp)	197

7 Anhang

7.1 Anhang A: Auswahlkriterien und Einverständniserklärungen

7.1.1 Studienspezifischer Kriterienbogen

Lieber Versuchsteilnehmer,

sollte eines der folgenden Kriterien auf Sie zutreffen, können Sie leider nicht an dem Versuch teilnehmen:

- Linkshändigkeit
- Vaskuläre Erkrankungen (Durchblutungsstörungen)
- Rheumatische Erkrankungen
- Chronische Schmerzen
- Schmerzmittelkonsum in den letzten 24 Stunden
- Homosexualität

Bitte kreuzen Sie an, ob mindestens eines oder ob keines der Kriterien auf Sie zutrifft.

Mindestens eines der Kriterien trifft auf mich zu.

Keines der Kriterien trifft auf mich zu.

Wenn keines der Kriterien auf Sie zutrifft, füllen Sie bitte die folgenden Angaben zu Ihrer Person aus.

Alter: _____ Jahre

Schulabschluss: _____

Studienfach: _____

Berufstätigkeit: _____

Ort, Datum

Unterschrift

7.1.2 Einverständniserklärung Vorstudie 1

Aufgabe bei der folgenden Studie ist es Bilder mit hauptsächlich negativen Inhalten (z.B. Verletzungen, Verstümmelungen) zu bewerten. Anschließend werden Sie gebeten zwei Fragebögen auszufüllen. Der gesamte Ablauf wird ca. eine Stunde dauern.

Alle von Ihnen gesammelten Daten werden anonymisiert.

Sie können die Studie jederzeit abbrechen, sollte der Inhalt der Bilder für Sie zu belastend sein.

Wenn Sie dazu bereit sind an dieser Studie teilzunehmen, unterschreiben Sie bitte die folgende Einverständniserklärung.

Ich erkläre mich dazu bereit an der Studie teilzunehmen und habe die oben stehende Information gelesen und verstanden.

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

7.1.3 Einverständniserklärung Vorstudie 2

Die folgende Studie untersucht, inwieweit Kälte die Wahrnehmung von emotionalem Bildmaterial beeinflusst. Daher wird Ihnen in dieser Studie ein Kältereiz appliziert und ihr Hautleitwert wird mit Hilfe von zwei Elektroden abgeleitet.

Die Untersuchung besteht aus zwei Abschnitten, die jeweils etwa 10 Minuten dauern und einer Pause von 10 Minuten zwischen diesen Abschnitten. Die gesamte Untersuchung wird ungefähr eine Stunde dauern.

Während der Untersuchung werden Ihnen Bilder mit erotischem und pornographischem Inhalt oder neutrale Bilder präsentiert. Diese Bilder sollen Sie sich ansehen.

Während der Darbietung der Bilder sollen Sie ihre Hand auf eine auf ca. 0°C gekühlte Aluminiumfläche legen. Dieser Kältereiz ist nicht schädlich, wird jedoch mit der Zeit, ähnlich wie ein Schneeball, schmerzhaft. Sie sollen Ihre Hand so lange wie möglich auf diesem Kältereiz liegen lassen. Erst wenn die Kälte nicht mehr zu ertragen ist, sollen Sie Ihre Hand von der Aluminiumfläche wegnehmen.

Während der Untersuchung sollen Sie zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zu Ihren Emotionen und Ihrer Erregung ausfüllen.

Alle von Ihnen gesammelten Daten werden anonymisiert.

Während des Versuchs werden Sie durch eine Kamera beobachtet, und über einen Lautsprecher können Sie jederzeit Kontakt mit der Versuchsleitung aufnehmen.

Sie haben das Recht, die Untersuchung jederzeit abbrechen.

Für die Teilnahme an diesem Versuch erhalten Sie nach Wahl entweder Versuchspersonenstunden oder Geld.

Wenn Sie dazu bereit sind an diesem Versuch teilzunehmen, unterschreiben Sie bitte die folgende Einverständniserklärung.

Ich erkläre mich dazu bereit an dem Versuch teilzunehmen und habe die oben stehenden Informationen gelesen und verstanden.

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

7.1.4 Einverständniserklärung Vorstudie 3

Die folgende Studie untersucht, inwieweit Kälte die Wahrnehmung von emotionalem Bildmaterial beeinflusst. Daher wird Ihnen in dieser Studie ein Kältereiz appliziert und ihr Hautleitwert wird mit Hilfe von zwei Elektroden abgeleitet.

Die Untersuchung besteht aus zwei Abschnitten, die jeweils etwa 10 Minuten dauern und einer Pause von 10 Minuten zwischen diesen Abschnitten. Die gesamte Untersuchung wird ungefähr eine Stunde dauern.

Während der Untersuchung werden Ihnen zum einen negative Bilder mit stark abstoßenden und erschreckenden Inhalten (z.B. Unfallopfer mit schweren Verletzungen, Verstümmelungen, offene Wunden u.ä.) und zum anderen neutrale Bilder präsentiert. Diese Bilder sollen Sie sich ansehen.

Während der Darbietung der Bilder sollen Sie ihre Hand auf eine auf ca. 0°C gekühlte Aluminiumfläche legen. Dieser Kältereiz ist nicht schädlich, wird jedoch mit der Zeit, ähnlich wie ein Schneeball, schmerzhaft. Sie sollen Ihre Hand so lange wie möglich auf diesem Kältereiz liegen lassen. Erst wenn die Kälte nicht mehr zu ertragen ist, sollen Sie Ihre Hand von der Aluminiumfläche wegnehmen.

Weiterhin sollen Sie zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zu Ihren Emotionen und Ihrer Erregung ausfüllen.

Alle von Ihnen gesammelten Daten werden anonymisiert.

Während des Versuchs werden Sie durch eine Kamera beobachtet, und über einen Lautsprecher können Sie jederzeit Kontakt mit der Versuchsleitung aufnehmen.

Sie haben das Recht, die Untersuchung jederzeit abzubrechen.

Für die Teilnahme an diesem Versuch erhalten Sie nach Wahl entweder Versuchspersonenstunden oder Geld.

Wenn Sie dazu bereit sind an diesem Versuch teilzunehmen, unterschreiben Sie bitte die folgende Einverständniserklärung.

Ich erkläre mich dazu bereit an dem Versuch teilzunehmen und habe die oben stehenden Informationen gelesen und verstanden.

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

7.1.5 Einverständniserklärung fMRT-Studie 1

Die folgende Studie untersucht, inwieweit Kälte die Wahrnehmung von emotionalem Bildmaterial beeinflusst. Daher werden Ihnen in dieser Studie Kältereize appliziert und ihr Hautleitwert wird mit Hilfe von zwei Elektroden abgeleitet. Um die an dem Vorgang beteiligten neuronalen Strukturen erfassen zu können wird eine funktionelle Magnetresonanztomographie durchgeführt. Das bedeutet, dass Sie während der Untersuchung im Scanner liegen und Bilder von Ihrem Gehirn aufgenommen werden.

Die Untersuchung besteht aus drei Sitzungen: einer Probesitzung (ca. 30 Minuten) und zwei Experimentalsitzungen (jeweils ca. 60 Minuten), die im Abstand von ungefähr einer Woche stattfinden sollen.

Während der Untersuchungen werden Ihnen Bilder mit erotischem und pornographischem Inhalt und neutrale Bilder präsentiert. Diese Bilder sollen Sie sich ansehen.

Während der Darbietung der Bilder sollen Sie ihre Hand auf eine ca. 19°C bzw. auf eine ca. 0°C kalte Aluminiumfläche legen. Diese Kältereize sind nicht schädlich, der 0°C kalte Reiz wird jedoch mit der Zeit, ähnlich wie ein Schneeball, schmerzhaft. Sie sollen Ihre Hand so lange wie möglich auf diesen Kältereizen liegen lassen. Erst wenn die Kälte nicht mehr zu ertragen ist, sollen Sie Ihre Hand von der Aluminiumfläche wegnehmen.

Weiterhin sollen Sie zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zu Ihren Emotionen und Ihrer Erregung ausfüllen. Alle von Ihnen gesammelten Daten werden anonymisiert.

Während des Versuchs werden Sie durch eine Kamera beobachtet. Über einen Lautsprecher wird der Versuchsleiter Ihnen vor der Messung Anweisungen geben.

Sie haben das Recht, die Untersuchung jederzeit abbrechen. Wenn Sie die Untersuchung während einer Messung im Scanner abbrechen möchten, können Sie einen Signalknopf drücken, nach dessen Betätigung die Messung sofort abgebrochen wird.

Für die Teilnahme an diesem Versuch erhalten Sie nach Wahl entweder Versuchspersonenstunden, Geld oder eine CD mit Aufnahmen Ihres Gehirns.

Wenn Sie dazu bereit sind an diesem Versuch teilzunehmen, unterschreiben Sie bitte die folgende Einverständniserklärung.

Ich erkläre mich dazu bereit an dem Versuch teilzunehmen und habe die oben stehenden Informationen gelesen und verstanden.

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

7.1.6 Einverständniserklärung fMRT-Studie 2

Die folgende Studie untersucht, inwieweit Kälte die Wahrnehmung von emotionalem Bildmaterial beeinflusst. Daher werden Ihnen in dieser Studie Kältereize appliziert und ihr Hautleitwert wird mit Hilfe von zwei Elektroden abgeleitet. Um die an dem Vorgang beteiligten neuronalen Strukturen erfassen zu können wird eine funktionelle Magnetresonanztomographie durchgeführt. Das bedeutet, dass Sie während der Untersuchung im Scanner liegen und Bilder von Ihrem Gehirn aufgenommen werden.

Die Untersuchung besteht aus drei Sitzungen: einer Probesitzung (ca. 30 Minuten) und zwei Experimentalsitzungen (jeweils ca. 60 Minuten), die im Abstand von ungefähr einer Woche stattfinden sollen.

Während der Untersuchung werden Ihnen zum einen negative Bilder mit stark abstoßenden und erschreckenden Inhalten (z.B. Unfallopfer mit schweren Verletzungen, Verstümmelungen, offene Wunden u.ä.) und zum anderen neutrale Bilder präsentiert. Diese Bilder sollen Sie sich ansehen.

Während der Darbietung der Bilder sollen Sie ihre Hand auf eine ca. 19°C bzw. auf eine ca. 0°C kalte Aluminiumfläche legen. Diese Kältereize sind nicht schädlich, der 0°C kalte Reiz wird jedoch mit der Zeit, ähnlich wie ein Schneeball, schmerzhaft. Sie sollen Ihre Hand so lange wie möglich auf diesen Kältereizen liegen lassen. Erst wenn die Kälte nicht mehr zu ertragen ist, sollen Sie Ihre Hand von der Aluminiumfläche wegnehmen.

Weiterhin sollen Sie zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zu Ihren Emotionen und Ihrer Erregung ausfüllen. Alle von Ihnen gesammelten Daten werden anonymisiert.

Während des Versuchs werden Sie durch eine Kamera beobachtet. Über einen Lautsprecher wird der Versuchsleiter Ihnen vor der Messung Anweisungen geben.

Sie haben das Recht, die Untersuchung jederzeit abzubrechen. Wenn Sie die Untersuchung während einer Messung im Scanner abbrechen möchten, können Sie einen Signalknopf drücken, nach dessen Betätigung die Messung sofort abgebrochen wird.

Für die Teilnahme an diesem Versuch erhalten Sie nach Wahl entweder Versuchspersonenstunden, Geld oder eine CD mit Aufnahmen Ihres Gehirns.


Wenn Sie dazu bereit sind an diesem Versuch teilzunehmen, unterschreiben Sie bitte die folgende Einverständniserklärung.

Ich erkläre mich dazu bereit an dem Versuch teilzunehmen und habe die oben stehenden Informationen gelesen und verstanden.


Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift



Das MR-System arbeitet mit einem sehr starken Magnetfeld. Personen, die den Untersuchungsraum betreten, dürfen keine metallischen, elektronischen, magnetischen oder mechanischen Implantate haben. Betreten Sie den Untersuchungsraum nicht, wenn Sie noch irgendwelche Fragen dazu haben. *Alle Personen, die den Untersuchungsraum betreten wollen, müssen vorher dieses Formular ausfüllen.*



Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an!

- Nein Ja Sind Sie an Herz oder Gehirn operiert worden?
 Nein Ja Leiden Sie unter Epilepsie?
 Nein Ja Besteht eine Schwangerschaft?

<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ...
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Gefäßclip
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Herzschrittmacher
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Nervenstimulator
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Rückenmarkstimulator
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	implantierten Defibrillator
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	elektronisches Implantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	künstliches Gelenk
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	von außen einstellbares Implantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	hydraulisches Schwellkörperimplantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Cochlear Implantat oder implantiertes Hörgerät
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	anderes Implantat (z. B. künstlichen Darmausgang, künstliche Herzklappen, Glasaug)

<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Haben Sie ein/eine(n) ...
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Osteosyntheseplatte
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Intrauterinpeessar
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Insulin- oder Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Implantierte Infusionspumpe
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Metallsplitter oder metallische Fremdkörper
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	inneren oder äußeren metallischen Gegenstand
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	kosmetische Augenlidmanipulation, Permanent Make-up
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Tätowierung am Kopf- oder Halsbereich
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Nikotin- oder Medikamentenpflaster
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Zahnsperre (-draht)
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	magnetisch befestigtes Zahnimplantat
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	Spirale

Vor der Messung und dem Betreten des Untersuchungsraums

Entfernen Sie alle metallischen und nicht MRT-geeigneten Gegenstände bevor Sie den Untersuchungsraum betreten: **herausnehmbare Zahnprothesen, Kontaktlinsen, Hörgeräte, Prothesen**, Handys, Brillen, Haarnadeln, Schmuck (auch Piercings), Uhren, Sicherheitsnadeln, Geldbeutel, Bank- und Kreditkarten, magnetisch kodierte Karten, Münzen, Kugelschreiber, Taschenmesser, metallische Formbügel in Büstenhaltern, Schuhe mit Stahlkappen und Werkzeuge.

Für Schäden, die durch Nichtbeachtung dieser Sicherheitshinweise auftreten, wird keine Haftung übernommen!

Wichtig

Ich bin darauf aufmerksam gemacht worden, dass keine medizinische Diagnostik durchgeführt wird und die Hirnbilder auch nicht für medizinische Diagnostik benutzt werden können. Sollten trotzdem Auffälligkeiten in den Bildern erkannt werden, bin ich damit einverstanden, dass diese mir mitgeteilt werden.

Ich bestätige, dass die obigen Angaben richtig sind. Ich habe den Inhalt dieses Informationsblattes gelesen und verstanden und hatte die Möglichkeit Fragen dazu zu stellen. **Ich habe das Recht die Teilnahme an der Untersuchung zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Es entstehen mir dadurch keine Nachteile.**

Persönliche Daten:

Name, Vorname	
Geburtsdatum	
Gewicht	

Gießen, den _____ Datum

Unterschrift Proband(in)

Unterschrift Versuchsleiter(in)

7.2 Anhang B: Allgemeine Instruktionen

7.2.1 Instruktionen Vorstudie 2

Lieber Versuchsteilnehmer,

bitte beachten Sie folgende Punkte:

- Schließen Sie während der Präsentation der Bilder nicht Ihre Augen, sondern schauen Sie sich die Bilder gut an.
- Achten Sie auf die Emotionen, die die Bilder bei Ihnen auslösen.
- Legen Sie Ihre Hand und Ihr Handgelenk erst auf die Aluminiumfläche, wenn Sie den Signalton hören.
- Legen Sie Ihre Hand und Ihr Handgelenk **fest** auf die Aluminiumfläche.
- Signalisieren Sie durch Knopfdruck den Beginn Ihres Schmerzempfindens, sobald Sie den **ersten Schmerz** verspüren.
- Lassen Sie Ihre Hand auf der Aluminiumfläche liegen, solange Sie die Kälte ertragen können.
- Legen Sie Ihre Hand nach dem Wegziehen kein zweites Mal auf die Aluminiumfläche.
- Auch nach dem Wegziehen der Hand werden Ihnen weitere Bilder präsentiert. Schauen Sie sich auch diese Bilder an und bleiben Sie ruhig sitzen, bis die Präsentation der Bilder beendet ist.
- Alle weiteren Anweisungen erhalten Sie über den Monitor.
- Sollten Sie noch Fragen haben, stellen Sie diese bitte jetzt.
- Wenn Sie keine Fragen mehr haben, beginnt die Untersuchung mit einer Baseline-Messung Ihrer Hautleitwerte. Im Anschluss an diese ca. drei Minuten lange Messung beginnt die Präsentation der ersten Bilder.

Vielen Dank für die Teilnahme an dieser Untersuchung!

7.2.2 Ablaufskizze Vorstudie 2

Ablauf der Untersuchung

Was Sie tun sollen!

Zeitverlauf



Baseline- messung	Das Kreuz auf dem Monitor ansehen und entspannen.
3 Minuten	
Bild- präsentation	Bei Signal: Handauflegen
	Bei dem ersten Schmerz, den Sie empfinden: linken Knopf drücken.
6 Minuten	Hand fest auf der Platte liegen lassen, solange Sie die Kälte ertragen können.
	Nach dem Wegzug der Hand, diese nicht wieder auflegen.

7.2.4 Instruktionen und Ablaufskizze Vorstudie 3

Ablauf der Untersuchung

	Monitor	Was Sie tun sollen!	Kopfhörer
Zeitverlauf ↓	Anweisungen	Lesen und merken.	
	Fixationskreuz (30 Sekunden)	Das Kreuz ansehen und entspannen.	
	Bildpräsentation (6 Minuten)		Bilder anschauen, Augen nicht schließen.
Bei Signalton: Hand fest auf die Kälteplatte legen.			Signalton
Bei dem ersten Schmerz, den Sie empfinden, Knopf drücken.			
Hand fest auf der Platte liegen lassen, solange Sie die Kälte ertragen können.			
Nach dem Wegzug der Hand, diese nicht wieder auflegen.			
		Bilder bis zum Ende der Präsentation ansehen.	

Sollten Sie noch Fragen haben, stellen Sie diese bitte jetzt!

7.2.5 Instruktionen und Ablaufskizze für die Probesitzung der fMRT-Studien

Ablauf der Probesitzung im Scanner

	Monitor	Was Sie tun sollen!	Kopfhörer	
Zeitverlauf Funktionelle Messung	Anweisungen	Lesen und merken.		
	Fixationskreuz (30 Sekunden)	Das Kreuz ansehen und entspannen.		
	Bildpräsentation (6 Minuten)	Bilder ansehen, Augen nicht schließen.		Anweisung zum Handauflegen
		Bei Anweisung: Hand fest auf die Kälteplatte legen, so dass der Schalter an Ihrer Handinnenfläche nach unten gedrückt wird.		
		Bei dem ersten Schmerz, den Sie empfinden, drücken Sie mit Ihrem Mittelfinger einmal kurz den vorderen Schalter.		
Lassen Sie Ihre Hand fest auf der Platte, so dass der Schalter an Ihrer Handinnenfläche nach unten gedrückt wird, solange Sie die Kälte ertragen können.				
Nach dem Wegzug der Hand, diese locker auf die Tastatur legen.				
Ratingskalen	Schmerz und Emotionen einschätzen.			

7.2.6 Instruktionen und Ablaufskizze für die Experimentalsitzung der fMRT-Studien

	Monitor	Was Sie tun sollen!	Kopfhörer	
Zeitverlauf ↓	1. Durchgang	Neutrale Bilder (3 Minuten)	Ansehen und nichts tun.	
		Anweisungen	Lesen und merken.	
		Fixationskreuz (30 Sekunden)	Das Kreuz ansehen und entspannen.	
		Bildpräsentation (6 Minuten)	Bilder ansehen, Augen nicht schließen. Bei Anweisung: Hand fest auf die Kälteplatte legen, so dass der Schalter an Ihrer Handinnenfläche nach unten gedrückt wird. Bei dem ersten Schmerz, den Sie empfinden, drücken Sie mit Ihrem Mittelfinger einmal kurz den vorderen Schalter. Lassen Sie Ihre Hand fest auf der Platte, so dass der Schalter an Ihrer Handinnenfläche nach unten gedrückt wird, solange Sie die Kälte ertragen können. Nach dem Wegzug der Hand, diese locker auf die Tastatur legen.	Anweisung zum Handauflegen
		Ratingskalen	Schmerz, Befinden und Emotionen einschätzen.	
	Austausch des Kältegeräts und der Bilder			
	2. Durchgang	Anweisungen	Siehe oben!	
		Fixationskreuz (30 Sekunden)		
		Bildpräsentation (6 Minuten)		Anweisung
		Ratingskalen		

7.3 Anhang C: Instruktionen zu Schmerz- und Emotionseinschätzungen

7.3.1 Instruktionen Vorstudie 1 (Auswahl schmerzassoziierter Bilder)

Lieber Versuchsteilnehmer,

Bitte füllen Sie die folgenden Angaben zu Ihrer Person aus.

Alter: _____ Jahre

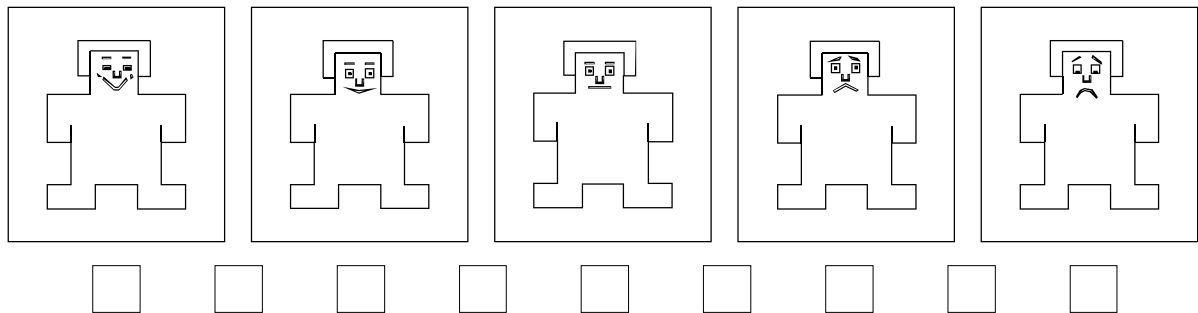
Schulabschluss: _____

Studienfach: _____

Berufstätigkeit: _____

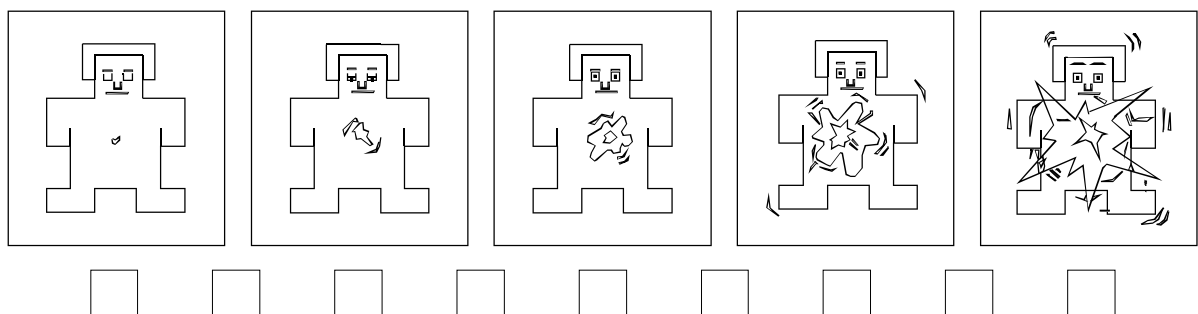
Sie sollen die Ihnen präsentierten Bilder bezüglich ihrer Valenz, ihres Erregungsgehaltes und ihrer Schmerzassoziation sowie einiger Emotionen einstufen. Dafür stehen Ihnen Skalen zur Verfügung, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Valenz



Diese Skala fragt, wie gut oder wie schlecht Sie sich beim Betrachten des Bildes gefühlt haben. Symbolisiert wird dies über die Figur über den Kästchen. Das ganz rechte Kästchen wählen Sie aus, wenn Sie das Bild **sehr unangenehm** fanden. Fühlten Sie sich beim Betrachten des Bildes **sehr angenehm** wählen Sie bitte das ganz linke Kästchen. Die anderen Kästchen dienen dazu, zwischen diesen Extremen zu differenzieren.

Erregung



Diese Skala betrifft die Erregung, die Sie beim Betrachten des Bildes empfunden haben. Waren Sie ganz **ruhig und entspannt**, wählen Sie bitte das ganz linke Kästchen aus. Hat das Bild sie **sehr aufgeregt**, wählen Sie bitte das ganz rechte Kästchen. Für Abstufungen dazwischen stehen Ihnen wieder die anderen Kästchen zur Verfügung.

Emotionen

Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ekel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mitleid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

gar nicht **sehr stark**

Mit diesen Skalen schätzen Sie das Ausmaß der Emotionen Angst, Ekel und Mitleid ein, das Sie beim Betrachten des jeweiligen Bildes erlebt haben. Das ganz linke Kästchen steht für **gar keine Emotion** und das ganz rechte Kästchen für eine **sehr starke Emotion**.

Schmerzassoziation

Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

gar nicht **sehr stark**

Mit dieser Skala schätzen Sie ein, wie stark das jeweilige Bild für Sie mit Schmerz assoziiert ist. Das ganz linke Kästchen steht für **gar keine Assoziation mit Schmerz** und das ganz rechte Kästchen für eine **sehr starke Assoziation mit Schmerz**.

Bitte beurteilen Sie jeweils, wie Sie sich während des Betrachtens des Bildes gefühlt haben. Dabei gibt es natürlich kein "richtig" oder "falsch".

Wichtig ist weiter, dass Sie für die verschiedenen Beurteilungen eines Bildes maximal 24 Sekunden, d.h. für jede einzelne Beurteilung ca. 4 Sekunden Zeit haben. Überlegen Sie also nicht zu lange!

Vielen Dank!

7.3.2 Schmerz- und Emotionseinschätzungen in den Vorstudien 2 und 3

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzempfindung ein.

Wie **STARK** war Ihre **maximale Schmerzempfindung** auf der Kälteplatte? Bitte machen Sie einen Strich an der Stelle der Skala, die der **STÄRKE der maximalen Schmerzempfindung** entspricht.

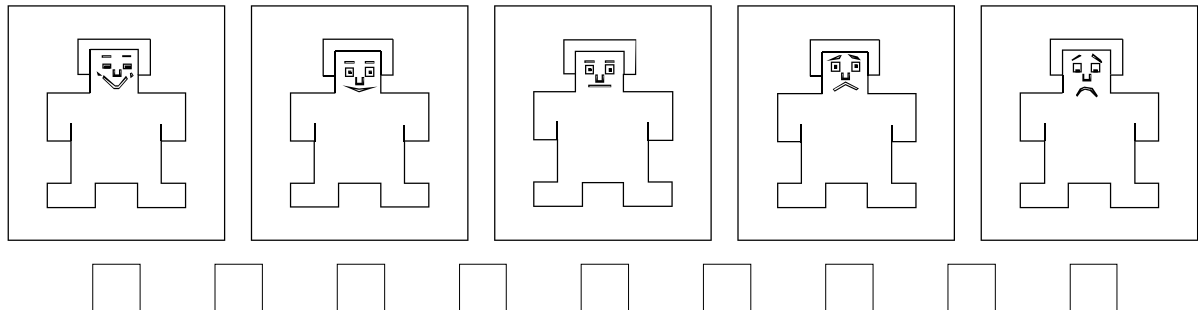


Wie **UNANGENEHM** war der Schmerz maximal auf der Kälteplatte? Bitte machen Sie wieder einen Strich an der entsprechenden Stelle der Skala.



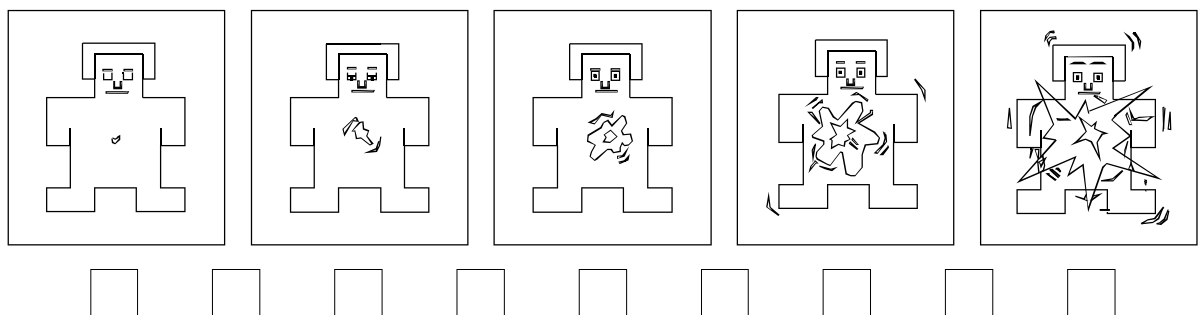
Bitte kreuzen Sie das Kästchen an, das Ihre Befindlichkeit bei dem Betrachten der Bilder am Besten wiedergibt.

1. Valenz



Diese Skala fragt, wie gut oder wie schlecht Sie sich beim Betrachten der Bilder gefühlt haben. Symbolisiert wird dies über die Figur über den Kästchen. Das ganz rechte Kästchen wählen Sie aus, wenn Sie die Bilder **sehr unangenehm** fanden. Fühlten Sie sich beim Betrachten der Bilder **sehr angenehm** wählen Sie bitte das ganz linke Kästchen. Die anderen Kästchen dienen dazu, zwischen diesen Extremen zu differenzieren.

2. Erregung



Diese Skala betrifft die Erregung, die Sie beim Betrachten der Bilder empfunden haben. Waren Sie ganz **ruhig und entspannt**, wählen Sie bitte das ganz linke Kästchen aus. Hat das Bild sie **sehr aufgeregt**, wählen Sie bitte das ganz rechte Kästchen. Für Abstufungen dazwischen stehen Ihnen wieder die anderen Kästchen zur Verfügung.

Wie stark haben Sie die folgenden Emotionen bei dem Betrachten der Bilder erlebt?

Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ärger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mitleid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trauer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ekel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexuelle Erregung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	gar nicht								sehr stark

7.3.3 Schmerz- und Emotionseinschätzungen in den fMRT-Studien

Lieber Versuchsteilnehmer,

während der Messung im Scanner sollen Sie zu verschiedenen Zeitpunkten Einschätzungen zu Ihrem Befinden und Ihren Emotionen abgeben. Die Einschätzung erfolgt über Skalen, die Sie über einen Monitor im Scanner sehen können. Mittels einer Tastatur geben Sie Ihre Antwort ab. Im Scanner haben Sie für jede einzelne Einschätzung 10 Sekunden Zeit.

Im Folgenden werden zunächst die Skalen erläutert. Anschließend erfolgt ein Übungsdurchgang außerhalb des Scanners, der Sie mit der Handhabung der Tastatur vertraut machen soll. Bei dem Übungsdurchgang gibt es keine Zeitbegrenzung für die einzelnen Einschätzungen.

1. Schmerzeinschätzung

Der 0°C kalte Reiz kann mit der Zeit schmerzhaft werden. Sie sollen Ihre Schmerzempfindung anhand zweier Skalen einschätzen.

Wie **STARK** war Ihre **maximale Schmerzempfindung** auf der Kälteplatte? Bitte geben Sie über die Antworttastatur die **STÄRKE der maximalen Schmerzempfindung** an.



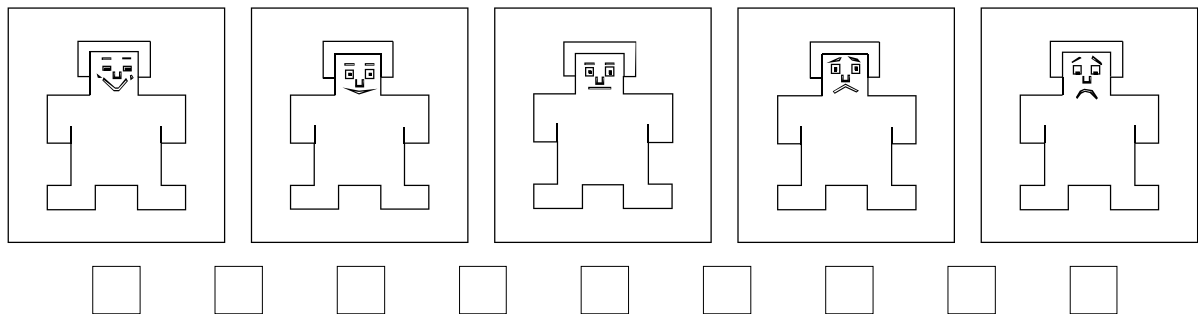
Wie **UNANGENEHM** war der Schmerz **maximal** auf der Kälteplatte? Bitte geben Sie wieder über die Antworttastatur an, wie **unangenehm der Schmerz maximal** war.



2. Befinden

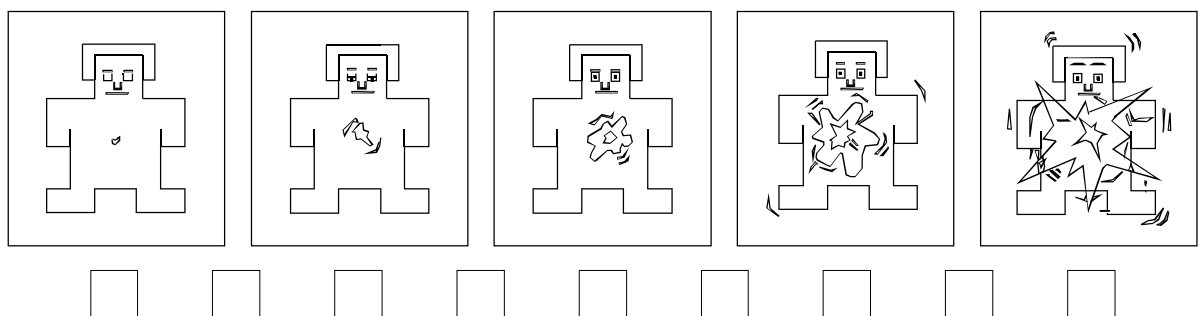
Im Scanner werden Ihnen über einen Monitor Bilder präsentiert. Die folgenden Skalen beziehen sich auf Ihr Befinden bei dem Betrachten der Bilder. Bitte markieren Sie mittels der Antworttastatur das Kästchen, das Ihre Befindlichkeit bei dem Betrachten der Bilder am Besten wiedergibt.

Valenz



Diese Skala fragt, wie gut oder wie schlecht Sie sich beim Betrachten der Bilder gefühlt haben. Symbolisiert wird dies über die Figur über den Kästchen. Das ganz linke Kästchen wählen Sie aus, wenn Sie die Bilder **sehr unangenehm** fanden. Fühlten Sie sich beim Betrachten der Bilder **sehr angenehm** wählen Sie bitte das ganz rechte Kästchen. Die anderen Kästchen dienen dazu, zwischen diesen Extremen zu differenzieren.

Erregung



Diese Skala betrifft die Erregung, die Sie beim Betrachten der Bilder empfunden haben. Waren Sie ganz **ruhig und entspannt**, wählen Sie bitte das ganz linke Kästchen aus. Hat das Bild sie **sehr aufgeregt**, wählen Sie bitte das ganz rechte Kästchen. Für Abstufungen dazwischen stehen Ihnen wieder die anderen Kästchen zur Verfügung.

3. Spezifische Emotionen

Zudem sollen Sie einschätzen, wie stark Sie spezifische Emotionen bei dem Betrachten der Bilder erlebt haben.

Emotion (z.B. Freude)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	gar nicht								sehr stark

Im Scanner haben Sie für jedes einzelne Rating 10 Sekunden Zeit!

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Andrea Borghardt
Oktober 2008