

Der Einfluss von Bedrohlichkeit, Angst und Furcht auf die Hemmung der Verarbeitung aversiver Reize



Inaugural-Dissertation

in der Fakultät Humanwissenschaften

der Otto-Friedrich-Universität Bamberg

vorgelegt von

Silvia Metzger

aus Vohenstrauß

Bamberg 2024

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Claus H. Carstensen

Betreuer: Universitätsprofessor Dr. Stefan Lautenbacher

Weitere Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. Miriam Kunz

Dieses Werk ist als freie Onlineversion über das Forschungsinformationssystem (FIS; <https://fis.uni-bamberg.de>) der Universität Bamberg erreichbar. Das Werk steht unter der CC-Lizenz CC-BY.

Lizenzvertrag: Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



URN: urn:nbn:de:bvb:473-irb-946088
DOI: <https://doi.org/10.20378/irb-94608>

Von der oben genannten Lizenzangabe ausgenommen sind folgende Bestandteile dieser Dissertation:

Die Artikel "Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity" mit Corrigendum (S. 53-64) und "Counterirritation by pain inhibits the responsiveness to aversive loud tones: the role of state anxiety and state fear triggered in the NPU paradigm" (S. 85-105) stehen unter der CC-Lizenz CC BY-NC.

Lizenzvertrag: Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1	Schmerz	3
2.2	Experimentelle Schmerzmodelle.....	3
2.2.1	<i>Schmerzinduktion</i>	4
2.2.2	<i>Schmerzerfassung</i>	4
2.3	Angst, Furcht und Schmerz.....	4
2.4	Schmerzhemmung.....	6
2.4.1	<i>Gate-Control-Theory</i>	6
2.4.2	<i>Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNICs)</i>	7
2.5	Conditioned Pain Modulation (CPM)	8
2.6	CPM und Resilienz	9
2.7	CPM und die Modulation durch Aufmerksamkeit.....	10
2.8	CPM und die Modulation durch den emotionalen Kontext und Zustand	10
2.9	CPM und Schmerzspezifität.....	11
2.9.1	<i>Hemmung von Schmerz durch einen nicht-schmerzhaften Reiz (CS)</i>	11
2.9.2	<i>Hemmung nicht-schmerzhafter Reize (TS) durch Schmerz</i>	12
2.10	Conditioned Pain Modulation oder schmerzunspezifische Counterirritation?.....	13
3	Zentrale Fragestellungen und Ziele	14
4	Eigene experimentelle Arbeiten.....	15
4.1	Methodik Studien I, II und III	16
4.1.1	<i>Unabhängige Variablen</i>	16
4.1.2	<i>Abhängige Variablen</i>	16

4.1.3	<i>Manipulation des emotionalen Kontextes</i>	18
4.2	Studie I.....	20
4.2.1	<i>Theoretischer Hintergrund und Ziele</i>	20
4.2.2	<i>Methode</i>	21
4.2.3	<i>Ergebnisse</i>	22
4.2.4	<i>Diskussion</i>	23
4.3	Studie II.....	24
4.3.1	<i>Ziele</i>	24
4.3.2	<i>Methode</i>	24
4.3.3	<i>Ergebnisse</i>	26
4.3.4	<i>Diskussion</i>	26
4.4	Studie III.....	28
4.4.1	<i>Ziele</i>	28
4.4.2	<i>Methode</i>	28
4.4.1	<i>Ergebnisse</i>	29
4.4.2	<i>Diskussion</i>	30
5	Übergreifende Diskussion aller drei Arbeiten.....	30
5.1	Zugrundeliegende neuronale Mechanismen	32
5.1.1	<i>Neuronale Korrelate der Verarbeitung aversiver, noxischer Reize</i>	32
5.1.2	<i>Neuronale Korrelate der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize</i>	33
5.1.3	<i>Die Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize: neuronale Korrelate ..</i>	34
5.1.4	<i>Bedeutung eines aversiven Hemmmechanismus</i>	37

5.2	Stärken und Schwächen	37
5.3	Zusammenfassung.....	38
6	Literaturverzeichnis	40
	Danksagung.....	50
7	Anhang.....	51

Abkürzungsverzeichnis

AS	Angstsensitivität
ASI III	Angstsensitivitätsindex III
CPM	Conditioned Pain Modulation
CS	Konditionierender Stimulus
dB	Dezibel
DNICs	Diffuse Noxious Inhibitory Controls
EMG	Elektromyogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
IASP	International Association for the Study of Pain
M	Mittelwert
M. orbicularis oculi	Musculus orbicularis oculi
NPU Paradigma	Neutral Predictable Unpredictable Paradigma
OFC	Orbitofrontaler Kortex
SD	Standardabweichung
TS	Teststimuli
WDR	Wide dynamic range

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung des Ablaufs eines CPM Paradigmas. Hitzereize (TS) werden mit einer Thermoderme zunächst alleine (Baseline-Bedingung), dann während der Proband die Hand in ein Heißwasserbad (CS) taucht, verabreicht (CPM-Bedingung). Die Schmerzhaftigkeit der TS werden in beiden Bedingungen (Baseline-Bedingung, CPM-Bedingung) erfasst. CS = Konditionierender Stimulus; TS = Teststimuli. Quelle: Eigene Darstellung, erstellt mit Ressourcen von Freepik.com. 9
Abbildung 2	Übersicht über die drei experimentellen Studien. Die erste Studie diente der Methodenetablierung und somit als Grundlage zur Durchführung der dritten Studien (symbolisiert durch die grüne Farbe bzw. den grünen Pfeil). Studie II und III dienten der eigentlichen Beantwortung der Fragestellungen (symbolisiert durch die orange Farbe). 15
Abbildung 3	Darstellung des Ablaufs der Counterirritation (links; Quelle: Eigene Darstellung, erstellt mit Ressourcen von Freepik.com) und Darstellung der angebrachten Elektroden (rot umrandet) zur Erfassung des Startle Blink Reflexes (rechts, Quelle: Blumenthal et al., 2005). Aversive Töne werden über Kopfhörer zunächst alleine (Baseline-Bedingung), dann während der Proband die Hand in das Heißwasserbad taucht, verabreicht (Counterirritation-Bedingung). Lautstärkeratings und der Startle Blink Reflex werden in beiden Bedingungen (Baseline-Bedingung, Counterirritation-Bedingung) erfasst. 18
Abbildung 4	Darstellung der drei Bedingungen des NPU-Paradigmas. N = neural, P = vorhersehbar und U = unvorhersehbar (Quelle: In Anlehnung an Grillion & Schmitz, 2012). 20
Abbildung 5	Darstellung eines Probanden in unserem Labor mit den angebrachten Elektroden zur Erfassung des Startle Blink Reflexes (rechts oben) und den Stimulationselektroden am Unterarm zur Induktion von Angst und Furcht (links unten). Der Startle Blink Reflex und die Schmerzhaftigkeit der Elektroeize werden erfasst. Quelle: Eigene Darstellung. 22
Abbildung 6	Mittlere Amplituden des Startle Blink Reflexes (links) und gemittelte Angstbewertungen (rechts) in den drei Bedingungen N, P und U; Balken stehen für Standardabweichung; die Daten wurden square Root transformiert. Abkürzungen: N = neutral; P = vorhersehbar; U = unvorhersehbar; *** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; ns = nicht signifikant. Quelle: Metzger et al., 2019..... 23
Abbildung 7	Darstellung des experimentellen Ablaufs der Counterirritation-Bedingung. In den fünf Stimulationsintervallen werden jeweils drei Bilder (neutrale Bilder im neutralen Block und bedrohliche Bilder im negativen Block) und drei Töne präsentiert, danach folgt die Ratingperiode. Die Wellenlinien symbolisieren das Eintauchen der Hand in das Heißwasserbad. Quelle: Metzger et al., 2023. 25
Abbildung 8	Mittlere Amplituden des Startle Blink Reflexes (a) und gemittelte Lautstärkebewertungen (b) im negativen emotionalen Kontext und im neutralen emotionalen Kontext während der Baseline-Bedingung und der Counterirritation-Bedingung. *** $p < .001$, Fehlerbalken stellen Standardabweichungen dar. Quelle: Metzger et al., 2023. 26

Abbildung 9	Überblick über den experimentellen Ablauf. Der Counterirritation-Effekt wurde innerhalb jeder Bedingung (N, P und U) erfasst. Aversive Töne wurden zunächst alleine (Baseline-Bedingung) und dann während die Hand in das Heißwasserbad getaucht war (Counterirritation-Bedingung) erfasst. Lautstärkeratings und der Startle Blink Reflex wurden erfasst. Quelle: eigene Darstellung.....	29
Abbildung 10	Mittelwerte und einzelne Datenpunkte der Startle Reflex Amplituden (a) und Mittelwerte und einzelne Datenpunkte der Lautstärkebewertungen in der Baseline-Bedingung und der Counterirritation-Bedingung in den drei Bedingungen des NPU-Paradigmas N, P, und U; *** $p < .001$, ns = nicht signifikant; N = neutral; P = vorhersehbar; U = unvorhersehbar. Quelle: eigene Darstellung.	30
Abbildung 11	Darstellung der Areale, die bei der Schmerzverarbeitung hauptsächlich aktiviert werden. PFC = Präfrontaler Kortex, ACC = anterior cingulärer Kortex, AMY = Amygdala, BPB = Nucleus parabrachialis, PAG = periaquäduktale Graue Substanz, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex. Quelle: In Anlehnung an Bushnell et al., 2013, Gehirnbild: https://pixabay.com/de/vectors/gehirn-mensch-anatomie-medizin-150952/	33
Abbildung 12	Darstellung des neuronalen Mechanismus, welcher möglicherweise der Hemmung der Verarbeitung aversiver Reize zugrunde liegen könnte (stark vereinfacht). Die aversiven Töne führen zu einer Aktivierung der in blau dargestellten Areale. Der Counterstimulus führt gleichzeitig zu einer Aktivierung der Salienzmatrix. Kognitive Vergleichsprozesse sind durch eine Aktivierung im OFC gekennzeichnet, der mit dem auditorischen Kortex und der Amygdala verbunden ist. ACC = anterior cingulärer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex. Blaue Pfeile stehen für erregende Prozesse, orange gestrichelte Pfeile für hemmende Prozesse. Quelle: Eigene Darstellung	36

1 Einleitung

Ein Schmerzreiz kann die Wahrnehmung eines anderen Schmerzreizes unterdrücken, wenn dieser außerhalb seines rezeptiven Feldes appliziert wird. Es besteht die Annahme, dass dieses „Schmerz hemmt Schmerz“ Phänomen auf dem sogenannten „Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ (DNICs) Mechanismus beruht (Le Bars, 2002; Yarnitsky, 2010). Der Mechanismus wurde Ende der 70er Jahre durch Tierstudien entdeckt (Le Bars et al., 1979a, 1979b) und wird über eine weitestgehend unabhängige Spino-bulbo-spinale Schleife zwischen dem Rückenmark und dem Nucleus reticularis dorsalis (einem Kern im Hirnstamm) vermittelt. Bei einem intensiven Schmerzreiz in einem Körperabschnitt kommt es durch absteigende Fasern aus diesem Kern zu einer reflexartigen Hemmung der sogenannten „wide dynamic range“ (WDR)-Neurone im Rückenmark. Dadurch kommt es zu einer verminderten Weiterleitung nozizeptiver Information aus allen anderen Körperabschnitten (Le Bars et al., 1979a, 1979b; Le Bars et al., 1991).

Die Conditioned Pain Modulation (CPM) bietet eine nicht-invasive Möglichkeit den DNICs Mechanismus beim Menschen abzubilden. Bei CPM handelt es sich um eine experimentelle Methode, bei dem der Einfluss eines konditionierenden, meist tonischen und deutlich schmerzhaften Stimulus (CS) auf meist phasische, weniger schmerzhaft Teststimuli (TS) untersucht wird (Sprenger et al., 2010; Yarnitsky, 2010). Seit der Entwicklung des CPM Paradigmas wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Fazit ist, dass es erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Größe und Richtung des CPM-Effekts gibt und zahlreiche Modulatoren (Hermans et al., 2016; Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016; Nir et al., 2012). In diesem Zusammenhang rücken auch die Einflüsse des emotionalen Kontexts und emotionalen Zustands in den Fokus. Negative Affekte (z. B. Depressionen, schmerzspezifische Ängste) scheinen mit CPM assoziiert zu sein (Goodin et al., 2009; Granot et al., 2008; Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016). Ein Zusammenhang zwischen CPM und einem negativen (bedrohlichen) Kontext konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Bernaba et al., 2014; Horn-Hofmann et al., 2023).

Da die Reduktion der Schmerzempfindlichkeit zuverlässig in CPM Paradigmen mit noxischen Reizen beobachtet werden konnte, wurde angenommen, dass CPM auf der Aktivierung von DNICs beruht und man somit eine Möglichkeit gefunden hat, die endogene Schmerzhemmung beim Menschen direkt zu messen (Price & McHaffie, 1988; Willer et al., 1990; Willer et al., 1984). Es häuften sich allerdings die Befunde, die die Annahme, dass CPM einen schmerzspezifischen Mechanismus abbildet, infrage stellten. Studien zeigten, dass einerseits eine sehr starke, aber subjektiv noch nicht schmerzhaft Stimulation schmerzhemmende Wirkung auslösen kann und andererseits, dass subjektiv nicht

schmerzhafte Stimuli während CPM gehemmt werden können (Kunz et al., 2006; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002). Folglich stellt sich die Frage, ob Nozizeption überhaupt notwendig ist, um in einem CPM Paradigma Hemmung zu zeigen. Möglicherweise kann Schmerz nicht nur die Wahrnehmung schmerzhafter Reize hemmen, sondern die Wahrnehmung aversiver Reize bzw. die aversive Reaktion auf diese generell. Dies würde die zuvor etablierte schmerzspezifische Hemmung von CPM nicht ausschließen, aber ein umfassenderes Konzept der Hemmung ermöglichen. Systematische Untersuchungen gibt es dazu bisher nicht, weshalb ich mit der vorliegenden Dissertation diese Forschungslücke schließen möchte. Die zentrale Fragestellung lautet deshalb: *Ist der CPM-Effekt tatsächlich schmerzspezifisch oder kann Schmerz auch die Verarbeitung andere aversiver, aber nicht-noxischer Reize hemmen?*

Zudem ist der Einfluss des emotionalen Kontextes und Zustands auf die Hemmung der Verarbeitung aversiver, aber nicht-noxischer Reize von Interesse. Der Hintergrund hierfür ist, dass es zum einen Hinweise darauf gibt, dass negative Affekte (z. B. Depressionen, Angst) einen Einfluss auf den CPM-Effekt haben (Goodin et al., 2009; Granot et al., 2008; Honigman et al., 2013; Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016; Nahman-Averbuch, Yarnitsky, et al., 2016; Traxler et al., 2018; Weissman-Fogel et al., 2008). Zum anderen ist die Betrachtung des emotionalen Zustands/Kontextes deshalb interessant, da in dieser Dissertationsschrift der Fokus weg von der Schmerzspezifität hin zur Hemmung von Reizen mit negativer emotionaler Wertigkeit (d.h. Aversivität) gelegt wird. Daher wurde die zentrale Fragestellung der Dissertation durch Folgende ergänzt: *Welchen Einfluss hat der emotionale Kontext (Bedrohlichkeit) bzw. der emotionale Zustand (Angst und Furcht) auf die Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize?*

Um diese Fragen zu beantworten wurden drei experimentelle Studien durchgeführt, die ich nach der theoretischen Einführung in das Thema kurz darstellen werde. Im Anschluss daran, werde ich in einer übergreifenden Diskussion auf die zugrundeliegenden möglichen neuronalen Mechanismen der Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize eingehen sowie die Bedeutung eines solchen Mechanismus diskutieren. Außerdem möchte ich auf die Stärken und Schwächen der Arbeit eingehen. Die Dissertationsschrift schließt mit einer kurzen Zusammenfassung.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Schmerz

Schmerz wird laut der allgemein gültigen Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert als „An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage.“ (Raja et al., 2020). Schmerz ist demnach eine multidimensionale Erfahrung, die neben der sensorischen Komponente (Wahrnehmung der tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung durch eine Noxe) auch eine emotionale Komponente hat (unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis). Das Erleben von Schmerz ist immer eine subjektive Erfahrung und wird in unterschiedlichem Maße durch biologische, psychologische und soziale Faktoren beeinflusst.

Ausgangspunkt für das Erleben von akuten Schmerzen stellen die sogenannten Nozizeptoren dar. Bei Nozizeptoren handelt es sich um freie Nervenendigungen afferenter Nervenfasern, die in Haut, Muskeln, Gelenken und inneren Organen zahlreich vorhanden sind und auf mechanische, thermische und chemische Reize ansprechen (Marchand, 2012; Schandry, 2003). Zu den Nozizeptoren gehören dünne, markhaltige A-Delta-Fasern und marklose C-Fasern, die bei Erregung die nozizeptive Information über das Rückenmark zum Gehirn weiterleiten.

Schmerzen werden eingeteilt in akute und chronische Schmerzen. Akuter Schmerz ist überlebenswichtig, da er ein Warnsignal darstellt, auf eine mögliche Gefahrenquelle hindeutet und den Körper schützen soll (Raja et al., 2020). Halten Schmerzen länger als 3 Monate an, spricht man von chronischen Schmerzen (Nilges & Nagel, 2007). Chronischer Schmerz hat seine Warnfunktion verloren und es besteht meist kein Bezug mehr zum Auslöser; vielmehr scheint der Schmerz zu einer eigenständigen Erkrankung geworden zu sein (Kröner-Herwig et al., 2007).

2.2 Experimentelle Schmerzmodelle

Schmerz ist aversiv und kann, vor allem in chronischer Form, die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Deswegen ist es wichtig, die Mechanismen zu verstehen, die der Schmerzentstehung, der Schmerzverstärkung und der Schmerzchronifizierung zugrunde liegen. Experimentelle Studien sind unabdingbar, möchte man mehr über das Phänomen Schmerz erfahren. Schmerzmodelle ermöglichen es, die Noxe (schmerzauslösender Reiz) zu kontrollieren und die Reaktion (subjektiv und objektiv) darauf in einem Laborsetting und unter der Verwendung standardisierter Verfahren zu erfassen. So

können grundlegende Mechanismen des Schmerzerlebens untersucht, aber auch Defizite in der Schmerzverarbeitung identifiziert werden (Beck, 2002; Lautenbacher, 1999).

2.2.1 Schmerzinduktion

Schmerzen können experimentell durch die Stimulation von Muskeln, Eingeweiden oder der Haut hervorgerufen werden. Wegen des leichten Zugangs zur Haut haben sich in der Forschung vor allem Schmerzinduktionsmodelle durchgesetzt, bei denen die Reize auf der Haut appliziert werden (Lautenbacher, 1999). Als Schmerzreize werden meist elektrische, thermische (Wärme und Kälte), mechanische (Berührung, Nadelstimulation, Druck) oder chemische Reize (z. B. Hautinjektionen) eingesetzt (Lautenbacher, 1999; Staahl & Drewes, 2004).

2.2.2 Schmerzerfassung

Eine direkte Erfassung des Schmerzerlebens ist nicht möglich. Physiologische Maße (z. B. vegetative Reaktionen, zentralnervöse Korrelate) können nur als indirekter Indikator des Schmerzerlebens verstanden werden. Meistens wird akuter Schmerz als psychophysisches Maß der subjektiven Schmerzerfahrung gemessen, ausgedrückt auf standardisierten Schmerzbewertungsskalen oder als Schmerzschwellenwerte (Gracely, 1999). Dies erklärt sich zum einen daraus, dass die Erfassung subjektiver Schmerzangaben dem Phänomen Schmerz am nächsten kommt und zum anderen daraus, dass subjektive Schmerzangaben leicht zu erheben und auch auszuwerten sind (Kunz, 2006). Probanden sollen beispielsweise die empfundene Intensität der im Experiment verabreichten Schmerzreize auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) einschätzen. Oft wird zusätzlich die „Unangenehmheit“ des Schmerzreizes auf einer Skala von 0 (nicht unangenehm) bis 10 (extrem unangenehm) erfasst, um Aussagen über die emotionale Komponente des Schmerzes treffen zu können. Die Schmerzschwelle erfasst die minimale Reizstärke, die noch nicht schmerzhaft von schon schmerzhaften Empfindungen trennt, die Toleranzschwelle dagegen erfasst die minimale Reizstärke, die eine noch tolerable schmerzhaft Empfindung von einer nicht mehr tolerablen schmerzhaften Empfindung trennt (Gracely, 2006).

2.3 Angst, Furcht und Schmerz

Wie intensiv wir Schmerz wahrnehmen hängt nicht nur von der Stärke des Schmerzreizes ab. Beispielsweise haben unsere Erfahrungen mit Schmerz oder unser aktueller emotionaler Zustand einen Einfluss darauf wie wir Schmerz erleben (Ferreira-Valente et al., 2014; Wiech & Tracey, 2009). Positive

Emotionen scheinen sowohl die Schmerzintensität (sensorische Komponente), sowie die „Unangenehmheit“ von Schmerz (emotionale Komponente) abzuschwächen, wohingegen negative Emotionen zu einer Verstärkung beider Komponenten führen (Meagher et al., 2001; Rhudy & Meagher, 2000; Weisenberg et al., 1998; Wiech & Tracey, 2009; Zelman et al., 1991). Ausnahme bildet hier die Emotion Angst. Einige Studien wiesen eine schmerzverstärkende Wirkung von Angst nach, wohingegen andere Studien feststellen, dass Angst zu einer höheren Schmerztoleranz führt (Al Absi & Rokke, 1991; Meagher et al., 2001; Rhudy & Meagher, 2000). Grund dieser gegensätzlichen Ergebnisse könnte die fehlende Differenzierung der beiden Emotionen Angst und Furcht sein. Angst und Furcht sind psychologisch gesehen unterschiedliche Emotionen. Während Angst eher ein diffuses Gefühl ist, welches nicht auf einen konkreten Stimulus oder auf eine konkrete Situation bezogen ist, handelt es sich bei Furcht um ein Gefühl, welches durch eine konkrete Bedrohung (z. B. Spinne bei einem Spinnenphobiker) ausgelöst wird und zu einer unmittelbaren Reaktion (Fight or Flight) führt. Angst hingegen führt zu einem Zustand der Wachheit und Alarmiertheit (Hypervigilanz), um im Falle eines Falles schnell auf die erwartete Bedrohung reagieren zu können (Davis, 2006; Lang et al., 2000).

Angst und Furcht scheinen divergente Effekte auf die Schmerzempfindung zu haben (Rhudy & Meagher, 2000). Eine bedeutende Studie von Rhudy und Meagher aus dem Jahre 2000 zeigte, dass Angst die Schmerztoleranz gegenüber Elektrostreizen verringert, wohingegen Furcht zu einer höheren Schmerztoleranz führte (Rhudy & Meagher, 2000). Die schmerzverstärkende Wirkung von Angst könnte durch die erhöhte Alarmiertheit erklärt werden. Durch die Hypervigilanz werden bedrohliche Reize schneller und intensiver wahrgenommen, dadurch könnte auch Schmerz stärker empfunden werden. Furcht dagegen könnte Schmerz unterdrücken, um ein Fliehen oder einen Kampf zu ermöglichen (Rhudy & Meagher, 2000).

Eine Limitierung dieser Studie besteht jedoch darin, dass Aufmerksamkeitprozesse für die gefundenen Effekte verantwortlich sein könnten. Angst und Furcht wurden bei Rhudy und Meagher durch die tatsächliche Verabreichung (Furcht) oder die bloße Ankündigung (Angst) von Elektrostreizen am Zeigefinger der dominanten Hand der Probanden induziert. Hitzeschmerzschwellen wurden am Zeigefinger der anderen Hand erfasst, um den Einfluss von Angst und Furcht auf Schmerz zu identifizieren. Die verabreichten Elektrostreize könnten– aufgrund ihrer Salienz – die Aufmerksamkeit von den Hitzeizen weglenken. Ablenkung selbst kann die Schmerzwahrnehmung ohne Beteiligung von Emotionen reduzieren (Villemure & Bushnell, 2002). Somit könnte ein Ablenkungseffekt für die geringere Schmerzempfindlichkeit verantwortlich sein, die im Furchtzustand beobachtet wurde, wo Elektrostreize wirklich verabreicht und nicht nur wie im Angstzustand angekündigt wurden.

Aus diesem Grund sind weitere Studien notwendig, um eine endgültige Aussage über den Einfluss von Angst und Furcht auf Schmerz treffen zu können. Außerdem wäre es denkbar, dass bestimmte Persönlichkeitsmerkmale, wie beispielsweise Angstsensitivität (AS) den Zusammenhang zwischen Angst, Furcht und Schmerz modulieren. Personen mit hoher AS neigen dazu, körperliche Empfindungen (z. B. eine erhöhte Herzfrequenz) als gefährlich zu interpretieren und scheinen besonders auf unvorhersehbare Bedrohungen mit verstärkter Angst zu reagieren. AS scheint außerdem zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung zu führen (Asmundson & Katz, 2009; Keogh & Cochrane, 2002). Deshalb sollte in künftigen Untersuchungen der Einfluss von AS auf Schmerz in Wechselwirkung mit Angst und Furcht mit berücksichtigt werden.

2.4 Schmerzhemmung

Bei der Verarbeitung nozizeptiver Impulse werden neben den exzitatorischen (erregenden) Prozessen auch immer inhibitorische (hemmende) Prozesse ausgelöst. In anderen Worten: die spinale Verarbeitung von afferenten Reizen (z. B. Schmerz) wird durch absteigende Kontrollen (Top-down Prozesse) moduliert, was bei gesunden Menschen zu einer körpereigenen Schmerzhemmung führt und das Schmerzerleben verringert (Lockwood & Dickenson, 2020). Tatsächlich gibt es beim Menschen eine kontinuierliche Kommunikation zwischen Gehirn und Rückenmark, die mit dem wahrgenommenen Schmerz korreliert (Stroman et al., 2018). Die absteigenden Bahnen haben ihren Ursprung im Hirnstamm und Mittelhirn, werden jedoch von höheren Zentren kontrolliert und wirken entweder direkt hemmend auf die Übertragung der Reize auf das Hinterhornneuron oder auf Rückenmarksebene dämpfend auf die Schmerzweiterleitung zum Gehirn. Vor allem Serotonin, Noradrenalin und endogene Opiode sind als Neurotransmitter an der Hemmung beteiligt (Schandry, 2003; Willer et al., 1999; Willer et al., 1990).

2.4.1 Gate-Control-Theory

Eine einflussreiche Theorie zur Schmerzhemmung ist die Gate-Control-Theorie (Melzack & Casey, 1968), die davon ausgeht, dass vom Gehirn absteigende Signale die neuronalen Schaltkreise im Rückenmark aktivieren können, um afferente Schmerzsignale zu modulieren. Es wird postuliert, dass neuronale Mechanismen im Hinterhorn des Rückenmarks als Tor (Gate) fungieren, die den peripheren nozizeptiven Input zum Gehirn steuern. Nozizeptiver Input wird demnach erst der modulierenden Beeinflussung durch das „Tor“ ausgesetzt, bevor er zur Schmerzwahrnehmung und der anschließenden Reaktion führt (Melzack & Wall, 1965). Weiterhin gehen Melzack und Kollegen davon aus, dass

Inhibition auch durch efferente Fasern aus dem Gehirn entsteht, sodass Schmerzgedächtnis, Bewertungen des Schmerzreizes und Erfahrungen mit Schmerz eine modulierende Wirkung besitzen.

Obwohl heute einzelne Annahmen der Theorie als widerlegt gelten, war die postulierte Multidimensionalität des Schmerzes, also das Zusammenwirken physischer und psychischer Anteile bei der Schmerzentstehung für die weitere Forschung von enormer Bedeutung (Gallaccini, 2005).

2.4.2 Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNICs)

Ein weiteres Phänomen, das für die Forschung zu Schmerzhemmmechanismen von großem Interesse ist, ist die Beobachtung, dass ein Schmerzreiz die Wahrnehmung eines anderen Schmerzreizes unterdrücken kann, wenn dieser außerhalb seines rezeptiven Feldes appliziert wird. Schon in der frühen Medizingeschichte finden sich Hinweise darauf, dass intensive Schmerzreize (z. B. Glüheisen) dazu benutzt wurden, um andere akute Schmerzen zu mindern (Sprenger et al., 2010). Es besteht die Annahme, dass dieses „Schmerz hemmt Schmerz“ Phänomen auf dem sogenannten „Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ (DNICs) Mechanismus beruht (Le Bars, 2002; Yarnitsky, 2010). DNICs wurde Ende der 70er Jahre durch Tierstudien an Mäusen entdeckt. Le Bars und Kollegen untersuchten bei anästhesierten Mäusen die Aktivität der „wide-dynamic-range“ (WDR)-Neurone im lumbalen Rückenmark mithilfe invasiver elektrischer Ableitungen und konnten zeigen, dass die Aktivität dieser Neurone durch noxische Stimulation an verschiedenen Körperregionen der Maus gehemmt werden konnte. Da diese Hemmung nur bei noxischen Reizen und nicht bei Berührung erfolgte, schlug Le Bars die Bezeichnung DNICs für dieses Phänomen vor (Le Bars et al., 1979a). Durch weitere invasive Methoden (z. B. Rückenmarksdurchtrennung oder Zerstörung bestimmter Gehirnareale bei Mäusen) konnte gezeigt werden, dass DNICs über eine weitestgehend unabhängige Spino-bulbo-spinale Schleife zwischen dem Rückenmark und dem Nucleus reticularis dorsalis (einem Kern im Hirnstamm) vermittelt wird. Bei einem intensiven Schmerzreiz in einem Körperabschnitt kommt es durch absteigende Fasern aus dem Hirnstamm zu einer reflexartigen Hemmung der WDR-Neurone im Rückenmark. Folglich kommt es zu einer verminderten Weiterleitung nozizeptiver Information aus allen anderen Körperabschnitten (Le Bars et al., 1979a, 1979b; Le Bars et al., 1991). Diese Entdeckung war wegweisend für die Forschung und regte vielfältige weitere Studien an.

2.5 Conditioned Pain Modulation (CPM)

Die „Conditioned Pain Modulation“ (CPM) bietet eine nicht-invasive Möglichkeit den DNICs Mechanismus beim Menschen abzubilden. Bei CPM handelt es sich um eine experimentelle Methode, bei dem der Einfluss eines konditionierenden, meist tonischen und deutlich schmerzhaften Stimulus (CS) auf meist phasische, weniger schmerzhaft Teststimuli (TS) untersucht wird (Sprenger et al., 2010; Yarnitsky, 2010). Als CS hat sich die Verwendung von kaltem (ca. 3 °C) oder heißem Wasser (ca. 46 °C) etabliert, wohingegen bei der Verwendung der TS mechanische (z. B. Druck), chemische (z. B. Hautinjektionen), thermische (Hitze, Kälte) oder elektrische Schmerzreize zum Einsatz kommen. Als Maß der Hemmung werden subjektive Faktoren (Schmerzintensität, Schmerztoleranz) oder objektive Faktoren, wie beispielsweise der RIII-Reflex, erfasst (Pud et al., 2009).

Ein klassisches CPM Paradigma besteht aus zwei Bedingungen, einer Baseline-Bedingung und einer konditionierenden Bedingung (CPM-Bedingung). Der schematische Ablauf eines CPM Paradigmas ist in Abbildung 1 dargestellt. Einer Testperson werden beispielsweise zehn kurze schmerzhaft Hitzereize (TS) mit einer Hitzethermode am linken Unterarm appliziert – zunächst alleine (Baseline-Bedingung) – dann in einem zweiten Durchgang, während die Testperson die rechte Hand in ein Heißwasserbad (CS, 46 °C) taucht (CPM-Bedingung). Die Aufgabe besteht darin, die einzelnen Hitzereize (TS) nach ihrer Schmerzhaftigkeit zu beurteilen. Der CPM-Effekt wird nun als gedämpfte Reaktion auf die schmerzhaften Hitzereize (TS) während der gleichzeitigen Applikation des zweiten noxischen Reizes (Heißwasserbad, CS) im Vergleich zur Baseline-Bedingung (TS werden alleine appliziert) definiert (Yarnitsky, 2010). Bei der Analyse der Daten werden die Schmerzratings der Baseline-Bedingung und der CPM-Bedingung separat gemittelt und eine Differenz gebildet (Ratings Baseline-Bedingung minus Ratings CPM-Bedingung). Die Differenz gibt dabei die Größe des CPM-Effektes bzw. die Stärke der Hemmung an. Testpersonen zeigen meist eine deutliche Verminderung der Schmerzhaftigkeit der TS, wenn die Hand zusätzlich in das Heißwasserbad (CS) getaucht wird.

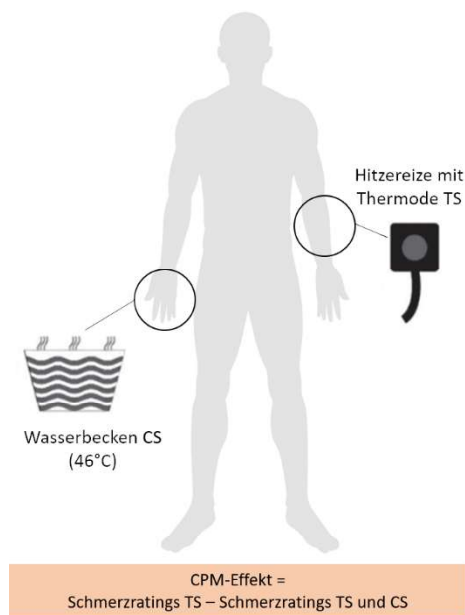


Abbildung 1 Darstellung des Ablaufs eines CPM Paradigmas. Hitzezeile (TS) werden mit einer Thermode zunächst alleine (Baseline-Bedingung), dann während der Proband die Hand in ein Heißwasserbad (CS) taucht, verabreicht (CPM-Bedingung). Die Schmerzhaftigkeit der TS werden in beiden Bedingungen (Baseline-Bedingung, CPM-Bedingung) erfasst. CS = Konditionierender Stimulus; TS = Teststimuli. Quelle: Eigene Darstellung, erstellt mit Ressourcen von Freepik.com.

2.6 CPM und Resilienz

Da die Reduktion der Schmerzempfindlichkeit zuverlässig in CPM Paradigmen mit noxischen Reizen beobachtet werden konnte, wurde angenommen, dass CPM auf der Aktivierung von DNICs beruht und man somit eine Möglichkeit gefunden hat, die endogene Schmerzhemmung beim Menschen direkt zu messen (Price & McHaffie, 1988; Willer et al., 1990; Willer et al., 1984). Dadurch erhoffte man sich auch ein besseres Verständnis chronischer Schmerzen. Tatsächlich zeigen chronische Schmerzpatienten im Gegensatz zu gesunden Personen oft einen verminderten CPM-Effekt (Julien et al., 2005; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lewis et al., 2012; Pielsticker et al., 2005; Yarnitsky, 2010). Die Forschung berichtet von einer beeinträchtigten Schmerzhemmung, insbesondere bei Patienten mit Fibromyalgie, Migräne, Spannungskopfschmerzen, Osteoarthritis und bei Krebspatienten (Nir & Yarnitsky, 2015). Ein verminderter CPM-Effekt kann sogar die Anfälligkeit einer Person für akute oder chronische Schmerzen vorhersagen (Nir & Yarnitsky, 2015; Yarnitsky et al., 2008). Außerdem scheint ein verringerter CPM-Effekt ein Prädiktor für postoperative Schmerzen zu sein (Wilder-Smith et al., 2010; Yarnitsky et al., 2008).

Aufgrund dieser Zusammenhänge kann ein gut funktionierender Hemmmechanismus auch als Schutzmechanismus bzw. Resilienzfaktor angesehen werden, der die Wahrscheinlichkeit der

Entwicklung chronischer Schmerzerkrankungen reduzieren könnte (Edwards, 2005). Resilienz wird allgemein als anhaltend positives Funktionieren angesichts erheblicher physischer (z. B. Schmerz) oder psychischer Herausforderungen definiert (Luthar et al., 2000). CPM könnte somit einen Faktor abbilden, der, je nach Effektivität, eine Person mehr oder weniger davor schützt, trotz negativer Umstände (z. B. anhaltende akute Schmerzen) eine chronische Schmerzerkrankung zu entwickeln.

2.7 CPM und die Modulation durch Aufmerksamkeit

Angesichts der klinischen Relevanz von CPM ist es wichtig, Faktoren zu identifizieren, die den CPM-Effekt beeinflussen (Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016). Durch bildgebende Verfahren gilt es mittlerweile als gesichert, dass die Schmerzhemmung auch durch Top-Down-Einflüsse aus höheren kortikalen Regionen moduliert wird (Bogdanov et al., 2015; Moont et al., 2010; Piché et al., 2009). In diesem Zusammenhang wird auch der Einfluss von Aufmerksamkeit diskutiert (Cormier et al., 2013; Goffaux et al., 2007; Horn et al., 2012; Ladouceur et al., 2012; Lautenbacher et al., 2008; Lautenbacher et al., 2002; Moont et al., 2010; Nir et al., 2012). Man hatte die Vermutung, dass die Verabreichung eines weiteren, salienten CS in einem CPM Paradigma dazu führen könnte, dass die Aufmerksamkeit auf diesen gelenkt wird und dadurch die TS als weniger schmerzhaft empfunden werden. Studien konnten jedoch widerlegen, dass ausschließlich Aufmerksamkeitseffekte den CPM-Effekt erklären können (Broucker et al., 1990; Kunz et al., 2006; Lautenbacher et al., 2008; Lautenbacher et al., 2002; Pielsticker et al., 2005). Broucker (1990) wies beispielsweise den CPM-Effekt auch bei Patienten mit einer Thalamus-Läsion nach. Da Aufmerksamkeitseffekte durch Top-Down Prozesse mit Beteiligung des Thalamus vermittelt werden, konnte Broucker folglich ausschließen, dass es sich bei dem CPM-Effekt um einen reinen Aufmerksamkeitseffekt handelt (Broucker et al., 1990). Mittlerweile geht man davon aus, dass sich Ablenkungseffekte und Schmerzhemmung im CPM-Effekt aufaddieren (Ladouceur et al., 2012; Lautenbacher et al., 2007; Lautenbacher et al., 2002; Moont et al., 2010) beziehungsweise unabhängig voneinander wirken (Hoegh et al., 2019; Torta et al., 2015; Torta et al., 2018).

2.8 CPM und die Modulation durch den emotionalen Kontext und Zustand

Bei der Erforschung möglicher Modulatoren von CPM rücken auch die Einflüsse des emotionalen Zustands bzw. Kontexts in den Fokus. Negativer Affekt im Allgemeinen (z. B. Depressionen) scheint mit CPM in Zusammenhang zu stehen (Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016). Aber auch schmerzbezogene negative Affektivität (z. B. die Furcht vor Schmerzen oder eine dysfunktionale kognitive Bewertung von Schmerz (Schmerzkatastrophisieren)) korrelieren negativ mit der Schmerzhemmung (Goodin et al.,

2009; Granot et al., 2008; Honigman et al., 2013; Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016; Nahman-Averbuch, Yarnitsky, et al., 2016; Traxler et al., 2018; Weissman-Fogel et al., 2008). Im Gegensatz dazu konnten andere Forschergruppen keine Zusammenhänge zwischen CPM und schmerzbezogenen Ängsten finden (Granot et al., 2008; Horn-Hofmann et al., 2016; Nir et al., 2012). Bernaba und Kollegen (2014) untersuchten den Einfluss eines bedrohlichen Kontextes auf CPM (induziert durch die Falschaussage, dass das Kaltwasserbad (3° C), welches als CS genutzt wurde, zu Frostbeulen führen kann), konnten aber keine Effekte dieser Manipulation auf CPM finden. In einer neuen Studie von Horn-Hofmann und Kollegen (2023) konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Furcht (ausgelöst durch einen bedrohlichen Kontext) und CPM-Effekt gefunden werden.

Diese Ergebnisse sind gegensätzlich und eine endgültige Aussage über den Einfluss des emotionalen Kontextes/Zustands kann nicht getroffen werden. Es sollte jedoch weiter in Betracht gezogen werden, dass diese Faktoren einen Einfluss auf CPM haben könnten. Untersuchungen, die beispielsweise die Einflüsse von Angst und Furcht im direkten Vergleich auf die Hemmung untersuchten, gibt es bisher nicht, obwohl bekannt ist, dass diese Emotionen Schmerzmodulierend sind (siehe Abschnitt 2.3). Möglicherweise entstehen die divergenten Effekte von Angst und Furcht auf Schmerz dadurch, dass sie bereits modulierende Wirkung auf die Schmerzhemmung haben.

2.9 CPM und Schmerzspezifität

Der CPM-Effekt gilt, wie bereits beschrieben, als direkte Messung der endogenen Schmerzhemmung bzw. des DNICs-Mechanismus beim Menschen. Studien, die zeigten, dass der CPM-Effekt nur auftritt, wenn noxische Reize beteiligt sind, verstärkten diese Annahme (Broucker et al., 1990; Le Bars & Willer, 2008; Villanueva & Le Bars, 1995). Es häuften sich allerdings Befunde, die die Annahme, dass CPM einen schmerzspezifischen Mechanismus abbildet, infrage stellten. Andere Studien zeigten, dass es nicht notwendig ist, dass CS oder TS schmerzhaft sind, um Hemmeffekte zu zeigen (Broucker et al., 1990; Horn et al., 2012; Kunz et al., 2006; Lautenbacher et al., 2008; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002; Petrovaara et al., 1982; Pielsticker et al., 2005; Plaghki et al., 1994; Svensson et al., 1999).

2.9.1 Hemmung von Schmerz durch einen nicht-schmerzhaften Reiz (CS)

Vibration scheint beispielsweise eine hemmende Wirkung auf Schmerz zu haben. Yarnitsky und Kollegen fanden, dass Vibration die wahrgenommene Schmerzintensität der TS reduzieren kann (Yarnitsky et al., 1997). Auch Svensson konnte die hemmende Wirkung von Vibration auf eine

schmerzhafte Muskelstimulation nachweisen (Svensson et al., 1999). Lautenbacher und Kollegen zeigten in einer Studie von 2002, dass eine subjektiv nicht schmerzhafte Wärmestimulation schmerzhemmende Effekte auslösen kann. Die Wahrnehmung schmerzhafter Hitzereize, die durch eine Thermode verabreicht wurden, konnte erfolgreich durch Wärme gehemmt werden (Lautenbacher et al., 2002). Pielsticker und Kollegen unterstützen diese Forschungsergebnisse und zeigten, dass Temperaturen, die unter der Schmerzschwelle liegen und mit einer Thermode am Arm appliziert wurden, zu einer Hemmung der Wahrnehmung von schmerzhaften Elektroreizen führten (Pielsticker et al., 2005). Auch Kunz und Kollegen fanden, dass sowohl schmerzhafte als auch nicht schmerzhafte Hitzereize (appliziert mit einer Thermode) die elektrische Schmerzschwelle signifikant erhöhten (Kunz et al., 2006).

2.9.2 Hemmung nicht-schmerzhafter Reize (TS) durch Schmerz

Andere Studien wiesen nach, dass Schmerz auch die Wahrnehmung nicht-schmerzhafter Reize unterdrücken kann (Lautenbacher et al., 2002; Petrovaara et al., 1982; Rustamov et al., 2016; Talbot et al., 1989; Torta et al., 2015; Torta et al., 2018). Eine frühe Studie von Petrovaara und Kollegen zeigte, dass die Empfindlichkeit gegenüber als nicht schmerzhaft empfundener Wärme und Kälte durch tonische ischämische Schmerzen, ausgelöst durch eine Blutdruckmanschette am Arm, reduziert werden kann (Petrovaara et al., 1982). Talbot und Kollegen wiesen ebenfalls nach, dass ein Schmerzreiz (Kälte) die Empfindlichkeit gegenüber nicht schmerzhafter Wärme reduziert (Talbot et al., 1989). In einer älteren Studie von Murray und Kollegen konnte Schmerz die Wahrnehmung von „Jucken“ unterdrücken (Murray & Weaver, 1995). Auch Lautenbacher und Kollegen fanden, dass ein schmerzhafter Reiz die Wahrnehmung eines nicht-schmerzhaften Reiz unterdrücken kann (Lautenbacher et al., 2008; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002). Torta und Kollegen konnten sogar nachweisen, dass die Gehirnaktivität, die durch auditive Reize aktiviert wurde, durch Schmerz gehemmt werden konnte (Torta et al., 2018). Um diese Befunde zu erklären werden oft, wie auch bei den klassischen CPM Paradigmen, Aufmerksamkeitseffekte diskutiert. Ablenkung kann auch bei der Wahrnehmung nicht-schmerzhafter Reize eine Rolle spielen (Plaghki et al., 1994). So könnte der salientere und schmerzhafter CS Aufmerksamkeit auf sich ziehen und dadurch zu einer verminderten Wahrnehmung der TS führen. Die Autoren sind sich jedoch einig, dass - genau wie bei der Hemmung schmerzhafter Reize - Ablenkung alleine nicht die Effekte erklären können (Kunz et al., 2006; Lautenbacher et al., 2008; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002; Pielsticker et al., 2005).

2.10 Conditioned Pain Modulation oder schmerzunspezifische Counterirritation?

Die Befunde deuten darauf hin, dass einerseits eine sehr starke, aber subjektiv noch nicht schmerzhaft stimulierte Schmerzhemmende Wirkungen auslösen kann und andererseits, dass subjektiv nicht schmerzhaft stimulierte während CPM gehemmt werden können (Kunz et al., 2006; Lautenbacher & Rollman, 1997; Lautenbacher et al., 2002). Folglich ergibt sich die Frage, ob Nozizeption überhaupt notwendig ist, um in einem CPM Paradigma Hemmung zu zeigen. Möglicherweise kann Schmerz nicht nur die Wahrnehmung schmerzhafter Reize hemmen, sondern die Wahrnehmung aversiver Reize bzw. die aversive Reaktion auf diese generell.

Unter einem aversiven Stimulus versteht man einen unangenehmen oder bedrohlichen Reiz, der zu einer automatischen Aktivierung des Defensivsystems führt. Das Defensivsystem ist ein Kampf- oder Fluchtsystem und je nach Stärke der aversiven Reize und des Kontextes, in dem sie auftreten, können sie eine Vielzahl von psychophysischen Reaktionen (z. B. Furcht und Angst) und Verhaltensweisen (z. B. Vermeidung) auslösen. Schmerz ist aversiv, aber auch Lärm oder Gerüche können als aversiv wahrgenommen werden. Möglicherweise ist Aversivität ausreichend und Nozizeption überflüssig, um in einem CPM Paradigma Hemmung zu zeigen. Systematische Untersuchungen dazu gibt es bisher nicht. Bisherige Studien konzentrierten sich, wie in Kapitel 2.9 beschrieben, hauptsächlich auf die Verwendung nozizeptiver Reize mit geringer Reizstärke, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass DNICs für die Hemmung verantwortlich ist.

Um Informationen darüber zu erhalten, ob in einem CPM Paradigma die Verarbeitung anderer aversiver, aber nicht-noxischer Reize gehemmt werden können, ist es notwendig Untersuchungen mit aversiven Reizen durchzuführen, die nicht auf Rückenmarksebene verarbeitet werden. In der Forschung werden als aversive Reize oft Töne mit einer aversiven Lautstärke (aversive Töne) verwendet. Aversive Töne eignen sich besonders, um diese Fragestellung zu beantworten, da bei ihrer Verarbeitung das Rückenmark nicht beteiligt ist und Hemmeffekte nicht auf DNICs zurückzuführen sind. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung aversiver Töne ist die Möglichkeit, neben subjektiven Ratings als Maß für Hemmung (Lautstärke der Töne), die Hemmung der Defensivreaktion mit dem Startle Blink Reflex zu erfassen (siehe Kapitel 4.1.2.2).

3 Zentrale Fragestellungen und Ziele

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Dissertation ist, ob der CPM-Effekt tatsächlich schmerzspezifisch ist, oder ob Schmerz auch die Verarbeitung anderer aversiver, aber nicht-noxischer Reize hemmen kann. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden aversive Töne genutzt und untersucht, ob Schmerz die Verarbeitung der Reize (Wahrnehmung und Defensivreaktion) in einem CPM-ähnlichen Paradigma hemmen kann. Da der Begriff CPM Schmerzspezifität impliziert, wurde in den Untersuchungen der liberalere Begriff Counterirritation genutzt. Counterirritation ist ein ähnliches Konstrukt wie CPM, welches die Hemmung von Reizen durch andere Reize beschreibt und somit passender für eine Methode zur Untersuchung der Hemmung der Verarbeitung aversiver, aber nicht-noxischer Reize ist. Außerdem wurde der Begriff Counterstimulus anstatt des Begriffs des konditionierenden (CS) verwendet. Sollte Schmerz tatsächlich auch die Verarbeitung anderer aversiver, aber nicht-noxischer Reize hemmen, würde das bedeuten, dass CPM nicht schmerzspezifisch ist. Dies würde die zuvor etablierte schmerzspezifische Hemmung von CPM nicht ausschließen, aber ein umfassenderes Konzept der Hemmung ermöglichen. Möglicherweise wäre dann die Aussage „Schmerz hemmt aversive Reize“ treffender.

Zudem war der Einfluss des emotionalen Kontextes/Zustands auf die Hemmung der Verarbeitung aversiver, aber nicht-noxischer Reize von Interesse. Der Hintergrund hierfür ist, dass es zum einen Hinweise darauf gibt, dass negativer Affekt (z. B. Depressionen, Angst) einen Einfluss auf den CPM-Effekt haben könnte (Goodin et al., 2009; Granot et al., 2008; Honigman et al., 2013; Nahman-Averbuch, Nir, et al., 2016; Nahman-Averbuch, Yarnitsky, et al., 2016; Traxler et al., 2018; Weissman-Fogel et al., 2008). Zum anderen ist die Betrachtung des emotionalen Zustands/Kontextes deshalb interessant, da in dieser Dissertationsschrift der Fokus weg von der Schmerzspezifität hin zur Hemmung von Reizen mit negativer emotionaler Wertigkeit (d.h. Aversivität) gelegt wird.

Abgeleitet aus dem theoretischen Hintergrund ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. *Hauptfragestellung: Ist der CPM-Effekt schmerzspezifisch oder lassen sich Hemmeffekte auch bei anderen aversiven, aber nicht-noxischen Reizen nachweisen (CPM-Effekt oder Counterirritation-Effekt)?*
2. *Wie beeinflussen Bedrohlichkeit, Angst und Furcht den Counterirritation-Effekt?*

Um die beiden Fragen zu beantworten wurden drei experimentelle Studien durchgeführt (als Übersicht siehe Abbildung 2). Die erste Studie diente der Methodenetablierung und somit als Grundlage zur Durchführung der dritten Studien. Ziel der Studie I war es, ein bereits etabliertes Paradigma der Angstforschung, das Neutral Predictable Unpredictable Paradigma (NPU), zu adaptieren, um es für das Counterirritation Experiment nutzen zu können. Gleichzeitig sollten in dieser Studie die Ergebnisse von Rhudy und Meagher (2000) zu den divergenten Effekten von Angst und Furcht auf Schmerz repliziert werden und der Einfluss der Angstsensitivität (AS) auf die Schmerzwahrnehmung in Wechselwirkung mit der induzierten Angst und Furcht untersucht werden. Personen mit hoher AS scheinen besonders auf unvorhersehbare Bedrohungen mit verstärkter Angst zu reagieren, weswegen dieser Faktor zusätzlich mit in die Untersuchung aufgenommen wurde. Studie II und III dienten der Beantwortung der beiden Fragestellungen. In den beiden Studien wurden unter Verwendung der Counterirritation untersucht, ob Schmerz (Heißwasserbad, 46 °C, Counterstimulus) die Wahrnehmung aversiver Töne (Lautstärke) und die Defensivreaktion darauf (gemessen mit dem Startle Blink Reflex) hemmen kann und welche Einflüsse Bedrohlichkeit (induziert durch das Zeigen bedrohlicher Bilder, Studie II) bzw. Angst und Furcht (induziert mit dem adaptierten NPU-Paradigma, Studie III) auf diese Hemmung nehmen.

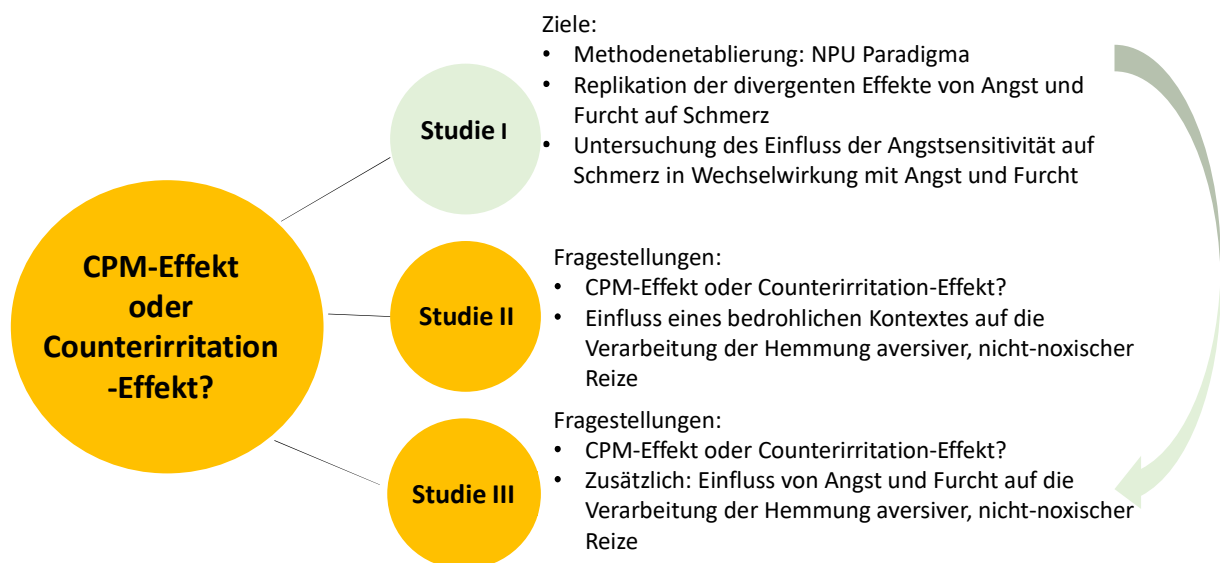


Abbildung 2 Übersicht über die drei experimentellen Studien. Die erste Studie diente der Methodenetablierung und somit als Grundlage zur Durchführung der dritten Studien (symbolisiert durch die grüne Farbe bzw. den grünen Pfeil). Studie II und III dienten der eigentlichen Beantwortung der Fragestellungen (symbolisiert durch die orange Farbe).

4 Eigene experimentelle Arbeiten

4.1 Methodik Studien I, II und III

4.1.1 Unabhängige Variablen

4.1.1.1 *Aversive Töne (Studie I, II, III)*

In allen Studien wurden Töne mit aversiver Lautstärke präsentiert. Die aversiven Töne waren kurze akustische Reize mit einer Dauer von 50 ms und einer Intensität von 105 dB, die binaural über Kopfhörer präsentiert wurden. Um mögliche Hintergrundgeräusche zu übertönen, wurden die Töne über einen konstanten Rauschton (Intensität 68 dB) eingespielt.

4.1.1.2 *Counterstimulus (Studie II, III)*

Ein zirkulierendes Heißwasserbad (WiseCircu WCB-11, Witeg GmbH, Wertheim, Deutschland) wurde in Studie II und III als schmerzhafter Counterstimulus eingesetzt. Die Temperatur des Wassers betrug 46 °C und wurde durch ein Thermostat konstant gehalten. Die Versuchspersonen wurden instruiert, die rechte Hand bis zum Handgelenk bei Aufforderung in das Becken einzutauchen.

4.1.2 Abhängige Variablen

4.1.2.1 *Lautstärkeratings*

Als Maß für die Hemmung der Wahrnehmung der aversiven Töne wurden in Studie II und Studie III die Probanden aufgefordert, die Lautstärke der aversiven Töne sowohl in einer Baseline-Bedingung (Töne werden alleine präsentiert) als auch in einer Counterirritation-Bedingung (Töne werden präsentiert, während die Probanden die rechte Hand in das Heißwasserbad tauchen) auf einer Skala von 0 (kein Ton) bis 10 (extrem lauter Ton) zu bewerten.

4.1.2.2 *Startle Blink Reflex*

Als Maß für die Hemmung der emotionalen Reaktion auf die aversiven Töne wurde in Studie II und Studie III der Startle Blink Reflex aufgezeichnet und zwischen Baseline-Bedingung und Counterirritation-Bedingung verglichen. In Studie I wurde er zum Manipulationscheck genutzt.

Der Startle Blink Reflex gilt als primitiver Reflex, der in Reaktion auf einen überraschend wahrgenommenen, potenziell bedrohlichen Reiz (meist ein aversiver Ton) auftritt (Grillon & Baas, 2003). Im Zuge dessen kommt es zu einem reflektorischen Augenblinzeln (Startle Blink Reflex), welches über eine Kontraktion eines Muskels direkt unter dem Auge (Musculus orbicularis oculi) gesteuert wird und durch ein Elektromyogramm (EMG) quantifiziert werden kann. Das EMG erfasst die natürlicherweise auftretende elektrische Spannung eines Muskels bei dessen Kontraktion (Blumenthal et al., 2005). Es wird angenommen, dass der Zweck des Startle Reflexes die Bereitstellung physiologischer Ressourcen für Flucht oder Abwehr ist (Fight or Flight) (Koch, 1999). Um den Startle Blink Reflex zu messen, werden den Testpersonen unter dem Auge zwei Elektroden angebracht, die die Kontraktion beim Blinzeln erfassen. Eine Masse-Elektrode, die als Referenz dient wird zusätzlich auf der Nasenwurzel befestigt (siehe Abbildung 2 rechts). Das EMG misst nun die Spannungsdifferenz zwischen den beiden unteren Elektroden (Kontraktion beim Blinzeln) und der Referenz (keine Kontraktion). Die daraus entstehende Spannungsdifferenz, die als Kurve angezeigt wird, wird als Startle Blink Amplitude bezeichnet. Die Größe der Amplitude spiegelt die Stärke der Defensivreaktion (Blinzeln) auf den aversiven Ton wider, d.h je größer die Amplitude, umso stärker war die Defensivreaktion.

Die Startle Blink Amplitude ist unter anderem abhängig von der emotionalen Disposition der untersuchten Personen. So reduziert ein positiver emotionaler Zustand die Startle Blink Amplituden, während ein negativer emotionaler Zustand sie erhöht (Lang, 1995; Lang et al., 1990). Nach Lang (1998) gibt es zwei motivationale Systeme, ein defensives und ein appetitives System, das durch Vermeidung von aversiven Reizen und Annäherung an positive Reize gekennzeichnet ist. Gemäß der Motivational-Priming-Hypothese kommt es zu einer Potenzierung der Startle Reflex Amplitude, wenn bereits das aversive Motivationssystem aktiv ist, z. B. in einem Angstzustand. Ist dagegen das Appetitivsystem aktiviert, wird die Startle Reflex Amplitude abgeschwächt. Diese Effekte konnten durch zahlreiche Studien nachgewiesen werden (Lang et al., 1998). Aufgrund dieser Potenzierbarkeit gilt der Startle Blink Reflex als direktes Maß der Defensivreaktion und wird in der Forschung häufig eingesetzt, um Informationen über den negativen Affektzustand einer Testperson zu erfahren.

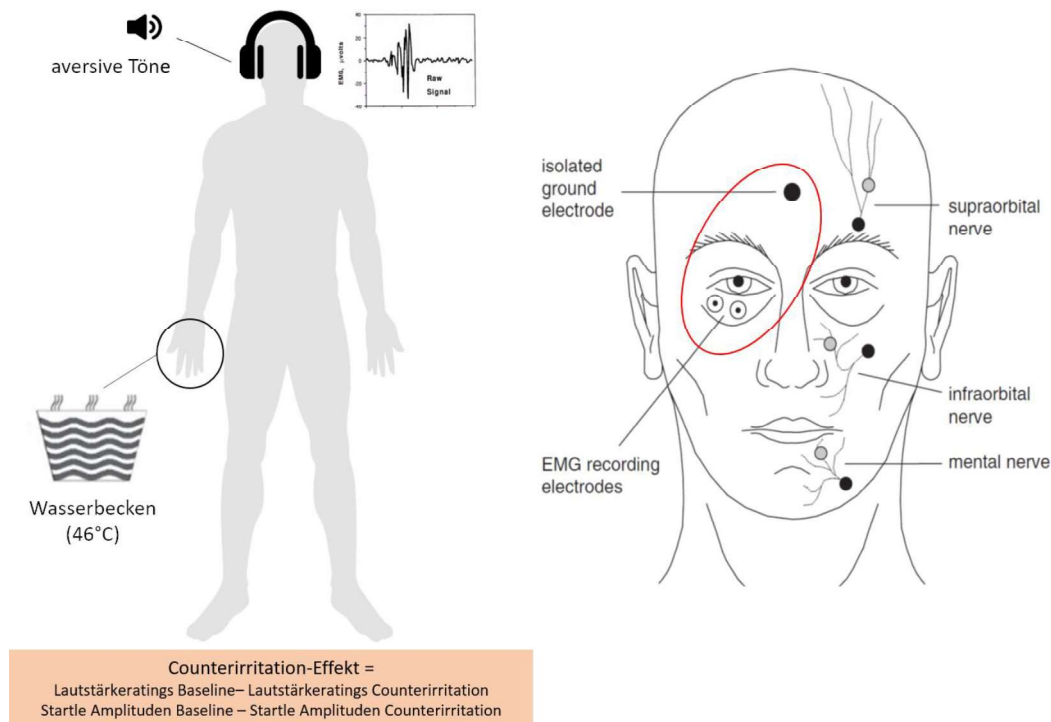


Abbildung 3 Darstellung des Ablaufs der Counterirritation (links; Quelle: Eigene Darstellung, erstellt mit Ressourcen von Freepik.com) und Darstellung der angebrachten Elektroden (rot umrandet) zur Erfassung des Startle Blink Reflexes (rechts, Quelle: Blumenthal et al., 2005). Aversive Töne werden über Kopfhörer zunächst alleine (Baseline-Bedingung), dann während der Proband die Hand in das Heißwasserbad taucht, verabreicht (Counterirritation-Bedingung). Lautstärkeratings und der Startle Blink Reflex werden in beiden Bedingungen (Baseline-Bedingung, Counterirritation-Bedingung) erfasst.

4.1.3 Manipulation des emotionalen Kontextes

4.1.3.1 Bedrohlichkeitsinduktion (Studie II)

In Studie II wurde außerdem der Einfluss eines bedrohlichen Kontextes auf den Counterirritation-Effekt untersucht. Um Bedrohlichkeit zu induzieren wurden Bilder mit bedrohlichen Inhalten (Brandwunden) gezeigt. Diese Art von Bildern wurde ausgewählt, um die allgemeine Bedrohlichkeit der experimentellen Bedingung noch zu verstärken (es sollte eine Assoziation zwischen Heißwasser (Counterstimulus) und den Brandwunden entstehen). Die verwendeten Bilder stammten aus einem am Lehrstuhl erstellten und in einer Pilotstudie evaluierten Bildersatz. Neutrale Bilder dienten als Kontrolle und wurden dem International Affective Picture System (IAPS) entnommen (Coan & Allen, 2007). Insgesamt wurden 30 neutrale und 30 bedrohliche Bilder verwendet, die in zwei Blöcken (neutraler und bedrohlicher Block) gezeigt wurden.

4.1.3.2 Angst- und Furchtinduktion: Das NPU-Paradigma (Studie I und III)

In Studie III wurde untersucht, wie sich der emotionale Zustand (Angst und Furcht) auf den Counterirritation-Effekt auswirkt. Da es durch das Zeigen von Bildern nicht möglich ist, zwischen den hervorzurufenden Emotionen Angst und Furcht zu differenzieren, musste zunächst das geeignete Paradigma zur Emotionsinduktion ausgewählt und in unserem Labor etabliert werden (Studie I). Das „Neutral Predictable Unpredictable Threat Paradigma“ (NPU-Paradigma) wurde für die dritte Studie verwendet. Das „NPU-Paradigma“ ist eines der Goldstandards, um Angst und Furcht zu untersuchen, und basiert auf dem Prinzip der Konditionierung. Im NPU-Paradigma werden Angst und Furcht durch die Verabreichung von unvorhersehbaren (Angst) und vorhersehbaren (Furcht) elektrischen Reizen am Unterarm induziert. Die Unvorhersagbarkeit von unangenehmen elektrischen Reizen führt zu einem Zustand der diffusen Angst. Sind die unangenehmen elektrischen Reize jedoch vorhersagbar und treten beispielsweise nur im Zusammenhang mit einem bestimmten Signal auf (Symbol auf dem Computerbildschirm) entwickelt sich eine Furcht bei Wahrnehmung des Signals bzw. vor dem damit assoziierten möglichen elektrischen Reiz.

Das NPU-Paradigma besteht aus drei Bedingungen (Neutral = N, Predictable/Vorhersagbar = P und Unpredictable/Unvorhersagbar = U, Länge jeweils drei Minuten). In jeder Bedingung wird auf dem Computerbildschirm ein visueller Hinweisreiz (cue) gezeigt (P: rotes Quadrat, N: grüner Kreis, U: blaues Dreieck), welcher wiederholt für jeweils acht Sekunden eingeblendet wird. In der Bedingung P werden unangenehme elektrische Reize nur in Anwesenheit des cues verabreicht, nicht jedoch in Abwesenheit des cues (vorhersehbare Bedingung, Furchtinduktion). In Bedingung N, werden keine elektrischen Reize verabreicht (sichere Bedingung). In der Bedingung U sind elektrische Reize jederzeit möglich, also sowohl in der Anwesenheit als auch in der Abwesenheit des cues (unvorhersehbare Bedingung, Angstinduktion). Eine Textzeile auf dem Computerbildschirm informierte die Testpersonen über die aktuelle Bedingung (in Bedingung P „Schock nur während des roten Quadrats“, in Bedingung N „kein Schock“ und im Zustand U „Schock jederzeit“) (siehe Abbildung 3).

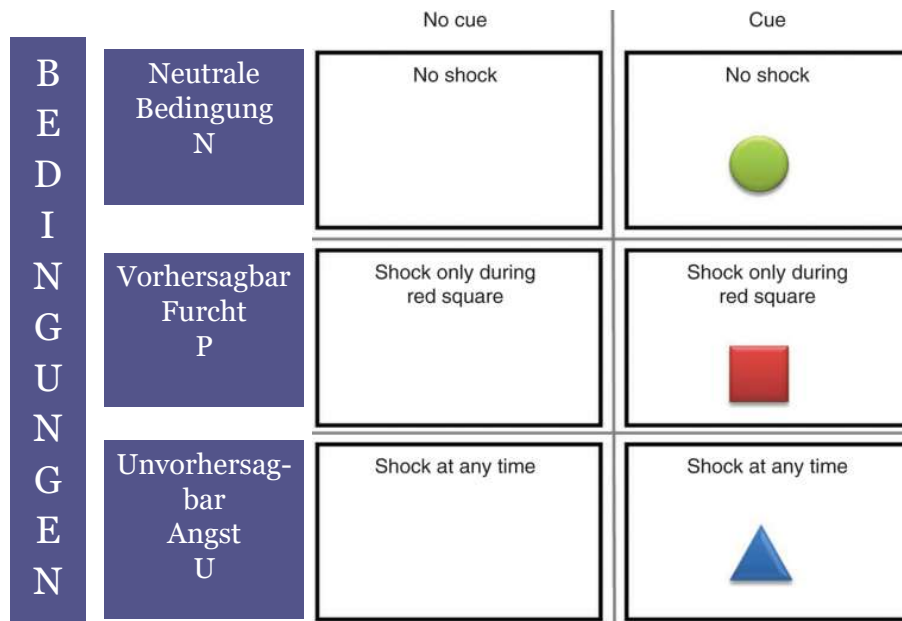


Abbildung 4 Darstellung der drei Bedingungen des NPU-Paradigmas. N = neural, P = vorhersehbar und U = unvorhersehbar (Quelle: In Anlehnung an Grillon & Schmitz, 2012).

4.2 Studie I

Metzger, S., Poliakov, B. & Lautenbacher, S. (2019). Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity. *Journal of Pain Research*, 12, 1791-1801
DOI: 10.2147/JPR.S189011

4.2.1 Theoretischer Hintergrund und Ziele

Das Hauptziel von Studie I war es, das NPU-Paradigma zu adaptieren und zu evaluieren, um es für die geplante Studie III verwenden zu können. Darüber hinaus wollten wir die Ergebnisse von Rhudy und Meagher (2000) zu den divergenten Effekten von Angst und Furcht auf Schmerz replizieren, um gesicherte Aussagen über den Einfluss dieser Emotionen auf Schmerz treffen zu können. Der Vorteil dieses Paradigmas ist die Möglichkeit der Verwendung nur eines Reizes (elektrische Reize) um emotionale Zustände hervorrufen (Angst und Furcht) und gleichzeitig die Schmerzempfindlichkeit messen zu können. Dadurch können Aufmerksamkeitseffekte ausgeschlossen werden. Zusätzlich interessierten wir uns für den Einfluss der AS auf die Schmerzwahrnehmung in Wechselwirkung mit der induzierten Angst und Furcht. Personen mit hoher AS neigen dazu, körperliche Empfindungen (z. B. eine erhöhte Herzfrequenz) als gefährlich zu interpretieren und scheinen besonders auf unvorhersehbare Bedrohungen mit verstärkter Angst zu reagieren. Deswegen könnte dieser Faktor einen großen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung in der Angst- und Furchtbedingung unserer Studie nehmen.

4.2.2 Methode

Insgesamt nahmen 40 gesunde, schmerzfreie Studierende (weiblich: N=20) im Alter von 20 bis 28 Jahren (Durchschnittsalter: 23.53 Jahre; Standardabweichung (SD) = 2.2) an dieser Studie teil. Vor dem Experiment, das in einem Labor der Universität Bamberg durchgeführt wurde, wurde mit allen Probanden ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt, um Personen mit akuten und chronischen psychischen oder physischen Erkrankungen auszuschließen. Alle Probanden gaben zu Beginn der Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung ab und füllten danach den Angstsensitivitätsindex aus (Kemper et al., 2009; Taylor et al., 2007). Anhand der Ergebnisse wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt (hochangstsensitive und niedrigangstsensitive Probanden). Die Ethikkommission der Universität von Bamberg genehmigte das Versuchsverfahren.

4.2.2.1 *Adaptation*

Um das NPU-Paradigma für unsere dritte Studie nutzen zu können, war es nötig, die einzelnen Bedingungen (N, P und U) in ihrer Länge anzupassen. Grund für diese Anpassung war, dass drei Minuten pro Bedingung (N, P und U) zu kurz sind, um Hemmeffekte in einem Counterirritation Paradigma zu zeigen. Deswegen wurde die Anzahl der elektrischen Reize von 2 Reizen (original NPU-Paradigma von Grillion, 2012) auf 3 Reize in den Bedingungen P und U erhöht und alle drei Bedingungen jeweils in ihrer Länge verdoppelt (ursprünglich: 120s pro Bedingung; adaptiert: 360s pro Bedingung).

4.2.2.2 *Ablauf*

Die Probanden durchliefen zwei Blöcke (Block 1 und Block 2) des adaptierten NPU-Paradigmas. Jeder Block bestand aus den drei Bedingungen: N (keine elektrischen Reize), P (vorhersehbare elektrische Reize, Furchtinduktion) und U (unvorhersehbare elektrische Reize, Angstinduktion). 18 kurze aversive Töne wurden in Anwesenheit und in Abwesenheit der cues über Kopfhörer präsentiert (105 dB, 50 ms). Zum Manipulationscheck wurde der Startle Blink Reflex aufgezeichnet und Angstratings wurden auf einer Skala von 1 (nicht ängstlich) bis 10 (äußerst ängstlich) in Anwesenheit und Abwesenheit der cues erfasst. Nach den Bedingungen P und U bewerteten die Probanden die Schmerzhaftigkeit der elektrischen Reize auf einer Skala von 1 (kein Schmerz) bis 10 (extrem starker Schmerz). Dieses Rating wurde durchgeführt, um die Effekte von Angst und Furcht auf die Schmerzwahrnehmung analysieren zu können.



Abbildung 5 Darstellung eines Probanden in unserem Labor mit den angebrachten Elektroden zur Erfassung des Startle Blink Reflexes (rechts oben) und den Stimulationselektroden am Unterarm zur Induktion von Angst und Furcht (links unten). Der Startle Blink Reflex und die Schmerzhaftigkeit der Elektroreize werden erfasst. Quelle: Eigene Darstellung.

4.2.3 Ergebnisse

Angst und Furcht konnten weiterhin erfolgreich mit dem adaptierten NPU-Paradigma induziert werden. Dies zeigte sich anhand des Musters der Startle Blink Amplituden, sowie anhand der Angstratings (siehe Abbildung 5). Eine erfolgreiche Induktion von Angst und Furcht kann aus einem bestimmten Muster der Startle Reflex Amplituden und der Ratings, innerhalb und über die Bedingungen hinweg, abgeleitet werden. Typischerweise sind die Startle Reflex Amplituden und die Angstratings in der Bedingung P in Anwesenheit des cues höher als in Abwesenheit des cues. Diese Potenzierung wird beim Startle Blink Reflex auch als „Furchtinduzierter Startle“, bzw. beim Rating als „Furchtreaktion“ bezeichnet. Die Startle Blink Amplituden und die Angstratings in der Bedingung U sind in Abwesenheit der cues höher als in der Bedingung N („Angstinduzierte Potenzierung“ bzw. „Angstreaktion“).

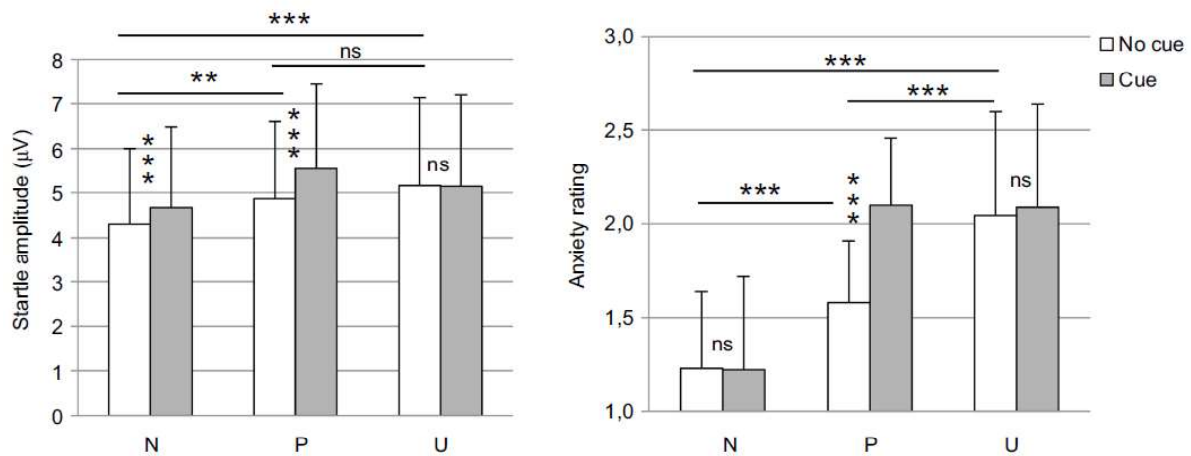


Abbildung 6 Mittlere Amplituden des Startle Blink Reflexes (links) und gemittelte Angstbewertungen (rechts) in den drei Bedingungen N, P und U; Balken stehen für Standardabweichung; die Daten wurden square Root transformiert. Abkürzungen: N = neutral; P = vorhersehbar; U = unvorhersehbar; *** $p < .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$; ns = nicht signifikant. Quelle: Metzger et al., 2019.

Trotz der erfolgreichen Angst- und Furchtinduktion, zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Schmerzhaftigkeit der elektrischen Reize zwischen der Angstbedingung (Bedingung U) ($M = 1.86$; $SD = 0.52$) und der Furchtbedingung (Bedingung P) ($M = 1.80$; $SD = 0.49$); $p = .1$). Allerdings zeigten sich Effekte bei hochangstsensitiven Testpersonen (die nach dem ASI III als hochangstsensitiv eingestuft wurden). Diese Testpersonen bewerteten die Schmerzhaftigkeit der elektrischen Reize in der Angstbedingung signifikant höher als die niedrigangstsensitiven Testpersonen (die nach dem ASI III als niedrigangstsensitiv eingestuft wurden) ($p = .03$). Das war in der Furchtbedingung (Bedingung P) nicht der Fall ($p = .09$). Interessanterweise waren die hochangstsensitiven Teilnehmenden schmerzempfindlicher in der Angstbedingung (Bedingung U) als in der Furchtbedingung (Bedingung P) ($p = .01$). Im Gegensatz dazu unterschieden sich niedrigangstsensitiven Probanden in ihrer Schmerzwahrnehmung nicht zwischen der Angstbedingung (Bedingung U) und der Furchtbedingung (Bedingung P) ($p = .43$).

4.2.4 Diskussion

Die Studie bestätigte, dass mit dem adaptierten NPU-Paradigma weiterhin erfolgreich Angst und Furcht induziert werden konnten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Anpassung des NPU-Paradigmas hinsichtlich der Anzahl der elektrischen Reize und der Länge der einzelnen Bedingungen dessen Effizienz nicht negativ beeinflusste. Daher ist das adaptierte NPU-Paradigma, das ursprünglich ein Paradigma der Angst- und Furchtforschung ist ein gutes Instrument, um auch den Zusammenhang zwischen Angst, Furcht und Schmerz bzw. Schmerzhemmung zu untersuchen.

Weiterhin ist es uns gelungen, die divergenten Effekte von Angst und Furcht auf Schmerz nachzuweisen, jedoch nur bei hochangstsensitiven Probanden. Das heißt, dass Angst und Furcht keinen generellen Effekt auf die Schmerzwahrnehmung hatten, sondern dass die Effekte von der Empfindlichkeit der Probanden gegenüber angstauslösenden Situationen abhingen. Da angstsensitive Personen in angstauslösenden Situationen stärkere Schmerzen verspüren, ist es möglich, dass sie auch besonders anfällig für die Entwicklung chronischer Schmerzen sind, was auch im Einklang mit weiteren Studien steht (Asmundson & Katz, 2009; Keogh & Cochrane, 2002; Stewart & Asmundson, 2006). Daher könnte es im klinischen Kontext sinnvoll sein, hochangstsensitive Personen zu identifizieren, um ihnen zusätzlich zur ihrer Schmerzbehandlung Interventionen gegen Angst anzubieten (z. B. kognitive Verhaltenstherapie). Eine Intervention könnte dabei helfen, mit Schmerzen in Situationen mit ungewissem Ausgang umzugehen. Dies könnte akute Schmerzen lindern und langfristig sogar der Entwicklung chronischer Schmerzen vorbeugen.

4.3 Studie II

Metzger, S., Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2023). Counterirritation by Pain Inhibits Responses to and Perception of Aversive Loud Tones. *Perceptual and motor skills*, 130(5), 1801-1818 DOI: 10.1177/00315125231183604

4.3.1 Ziele

Hauptziel von Studie II war es, zu untersuchen, ob durch einen schmerzhaften Counterstimulus (Heißwasserbad) die Verarbeitung aversiver Töne (Lautstärke und Startle Blink Reflex) gehemmt werden kann und ob der emotionale Kontext (Bedrohlichkeit) diesen Effekt moduliert.

4.3.2 Methode

Insgesamt nahmen 67 gesunde, schmerzfreie Personen (weiblich: N = 33) im Alter zwischen 20 und 54 Jahren an der Studie teil (Durchschnittsalter = 38.8, SD = 10.6 Jahre). Vor dem Experiment, das in einem Labor der Universität Bamberg durchgeführt wurde, wurde mit allen Probanden ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt, um Personen mit akuten und chronischen psychischen oder physischen Erkrankungen auszuschließen. Alle Probanden gaben vor der Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Ethikkommission der Universität von Bamberg genehmigte das Versuchsverfahren.

4.3.2.1 Ablauf

Der Counterirritation-Effekt wurde in zwei Blöcken (neutraler Block und negativer Block) erfasst. In dem neutralen Block wurden während der Stimulation neutrale Bilder von Alltagsgegenständen gezeigt, während in dem negativen Block bedrohliche Bilder mit Brandwunden gezeigt wurden. In jedem Block wurden zunächst in einer Baseline-Bedingung die aversiven Töne und Bilder parallel präsentiert, danach erfolgte die Präsentation der Töne und Bilder, während die Hand der Probanden in das Heißwasserbad getaucht war (Counterirritation-Bedingung).

Jede Bedingung (Baseline-Bedingung und Counterirritation-Bedingung) bestand aus fünf Stimulationsintervallen (je 45 Sekunden), in der jeweils drei Töne und drei Bilder präsentiert wurden. Danach folgte eine Ratingperiode (25 Sekunden), in der die Probanden die Lautstärke der Töne (Abschnitt 4.1.2.1) und als Manipulationscheck die Bedrohlichkeit der Bilder (Skala von 0 (nicht bedrohlich) bis 10 (extrem bedrohlich)) bewerteten (siehe Abbildung 6). Folglich wurden 15 aversive Töne und 15 aversive Bilder pro Bedingung gezeigt. Während des Experimentes wurde der Startle Blink Reflex aufgezeichnet.

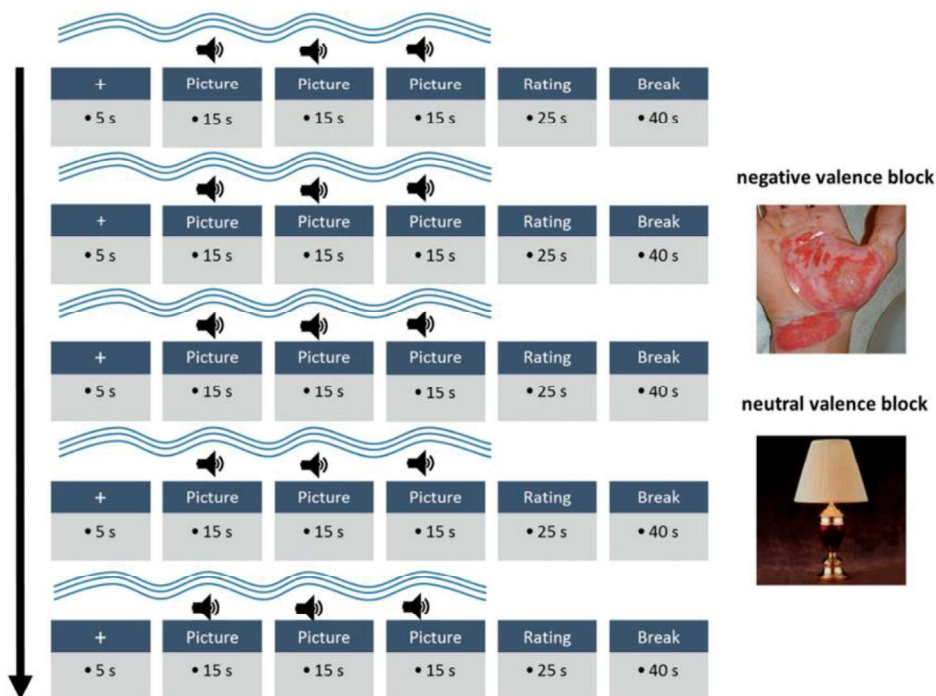


Abbildung 7 Darstellung des experimentellen Ablaufs der Counterirritation-Bedingung. In den fünf Stimulationsintervallen werden jeweils drei Bilder (neutrale Bilder im neutralen Block und bedrohliche Bilder im negativen Block) und drei Töne präsentiert, danach folgt die Ratingperiode. Die Wellenlinien symbolisieren das Eintauchen der Hand in das Heißwasserbad. Quelle: Metzger et al., 2023.

4.3.3 Ergebnisse

Der Manipulationscheck ergab, dass die Bedrohungsinduktion erfolgreich war. Die Teilnehmenden beurteilten den negativen Block bedrohlicher als den neutralen Block, sowohl während der Baseline-Bedingung als auch während der Counterirritation-Bedingung. Die Startle Reflex Amplituden und die Lautstärkeratings wurden über die fünf Stimulationsintervalle hinweg gemittelt und zwischen Baseline-Bedingung und Counterirritation-Bedingung verglichen. Sowohl die Startle Blink Amplituden als auch die Lautstärke der Töne konnten durch den Counterstimulus (Heißwasserbad) gehemmt werden. Das heißt, die Amplituden und die Ratings waren während der Counterirritation-Bedingung im Vergleich zur Baseline-Bedingung signifikant verringert. Der emotionale Kontext (neutraler und bedrohlicher Block) hatte keinen Effekt auf die Startle Blink Amplituden und die Lautstärkeratings, was bedeutet, dass Bedrohlichkeit den Counterirritation-Effekt nicht beeinflusste (siehe Abbildung 8).

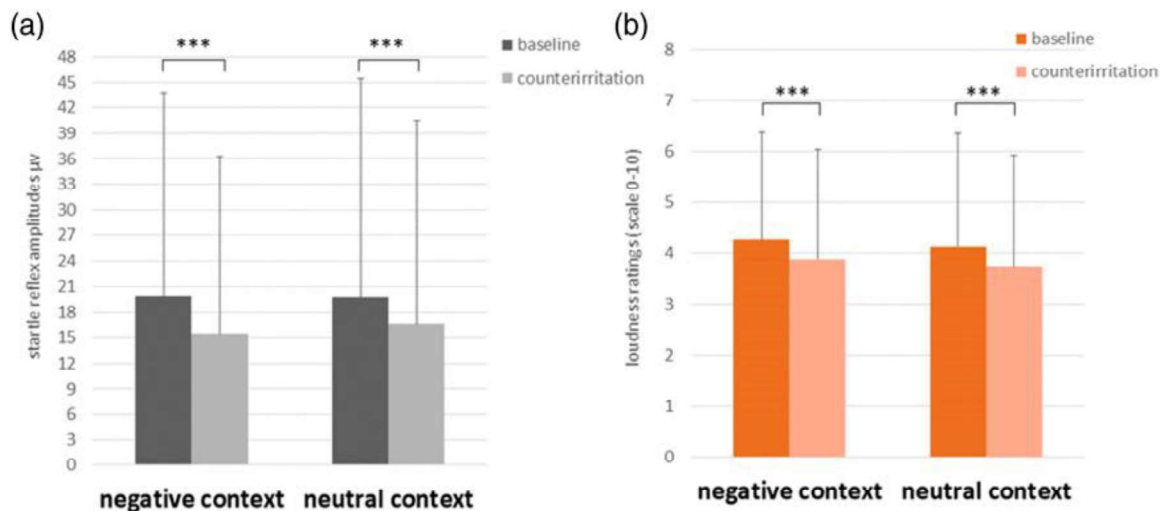


Abbildung 8 Mittlere Amplituden des Startle Blink Reflexes (a) und gemittelte Lautstärkebewertungen (b) im negativen emotionalen Kontext und im neutralen emotionalen Kontext während der Baseline-Bedingung und der Counterirritation-Bedingung. *** $p < .001$, Fehlerbalken stellen Standardabweichungen dar. Quelle: Metzger et al., 2023.

4.3.4 Diskussion

Die Ergebnisse zeigten, dass schmerzhaftes heißes Wasser sowohl die Amplitude des Startle Blink Reflexes als auch die Lautstärke der aversiven, aber nicht-noxischen Töne hemmen kann. Mit anderen Worten: Während der schmerzhaften Counterirritation nahmen die Probanden die Töne als weniger laut wahr und reagierten weniger defensiv auf die aversiven Töne im Vergleich zu den Durchgängen ohne schmerzhaftes Counterirritation. Dieser Befund stellt die Schmerzspezifität von CPM infrage, indem gezeigt wird, dass durch einen schmerzhaften Counterstimulus nicht nur Schmerz, sondern auch

die Verarbeitung anderer aversiver, aber nicht-noxischer Reize gehemmt werden kann. Sollten diese Ergebnisse in zukünftigen Studien repliziert werden, sollte in Erwägung gezogen werden, dass Counterirritation möglicherweise aversionsspezifisch ist. Diese Annahme würde die bisher etablierte schmerzspezifische Hemmwirkung nicht ausschließen, aber ein umfassenderes Konzept der Hemmung ermöglichen.

Unsere Ergebnisse lassen sich vermutlich durch kognitive Prozesse erklären. Laut der Pain Adaptation-Level Theorie hängt die Bewertung eines Reizes von der „Stimulationsgeschichte“ des Individuums ab (Rollman, 1979). Die Schmerzhaftigkeit eines starken Reizes kann also als Anhaltspunkt dienen und dazu führen, dass ein späterer Reiz als schwach wahrgenommen wird. In unserer Studie könnte das Eintauchen in heißes Wasser, das die Teilnehmer als mäßig schmerzhaft empfanden, als starker Reizbezugspunkt gedient haben, was zu einer verringerten Wahrnehmung der weniger intensiven aversiven Töne geführt haben könnte.

Trotz erfolgreicher Bedrohlichkeitsinduktion konnten keine Effekte des Kontextes auf den Counterirritation-Effekt gefunden werden. Ein derart vollständiges Versagen der Modulation durch positiv und negativ valente Bilder ist in Schmerzstudien überraschend (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005; Rhudy et al., 2008). Möglicherweise spielen hier Ablenkungseffekte, Überforderung oder emotionale Sättigung eine Rolle, die auf die Summierung dreier negativer Reize zurückzuführen ist, nämlich aversiver Töne, Schmerz und negativer Bilder.

4.4 Studie III

Silvia Metzger, Claudia Horn-Hofmann, Miriam Kunz & Stefan Lautenbacher (2024) Counterirritation by pain inhibits the responsiveness to aversive loud tones: the role of state anxiety and state fear triggered in the NPU paradigm, Somatosensory & Motor Research, DOI: 10.1080/08990220.2024.2322499

4.4.1 Ziele

Hauptziel von Studie II war es, die Ergebnisse der zweiten Studie bezüglich der Hemmung der Verarbeitung aversiver, aber nicht-noxischer Reize durch Schmerz zu replizieren und zu untersuchen, ob Angst und Furcht den Counterirritation-Effekt modulieren.

4.4.2 Methode

Insgesamt nahmen 51 gesunde, schmerzfreie Probanden (weiblich: N = 23) im Alter zwischen 20 und 52 Jahren (Durchschnittsalter = 33.49 Jahre; SD = 10.35) an dem Experiment teil. Vor dem Experiment, das in einem Labor der Universität Bamberg durchgeführt wurde, wurde mit allen Probanden ein standardisiertes Telefoninterview durchgeführt, um Personen mit akuten und chronischen psychischen oder physischen Erkrankungen auszuschließen. Alle Probanden gaben vor der Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Ethikkommission der Universität von Bamberg genehmigte das Versuchsverfahren.

4.4.2.1 Ablauf

Der Counterirritation-Effekt wurde in den drei Bedingungen des NPU-Paradigmas erfasst (siehe Abschnitt 4.1.3.2). Die Probanden durchliefen alle Bedingungen des NPU-Paradigmas (N (keine elektrischen Reize), P (vorhersehbare elektrische Reize) und U (unvorhersehbare elektrische Reize)). Innerhalb jeder Bedingung (N, P und U) wurden 10 aversive Töne zunächst allein verabreicht (Baseline-Bedingung) und dann, während die kontralaterale Hand in das Heißwasserbad eingetaucht war (Counterirritation-Bedingung). Die Lautstärke der aversiven Töne wurde in jeder Bedingung (N, P und U) zweimal bewertet, und zwar in der Baseline-Bedingung und der Counterirritation-Bedingung. Angstratings wurden nach jeder Bedingung als Manipulationscheck erhoben. Der Starte Blink Reflex wurde während des Experiments kontinuierlich aufgezeichnet. Eine schematische Darstellung des Ablaufs ist in Abbildung 9 dargestellt.

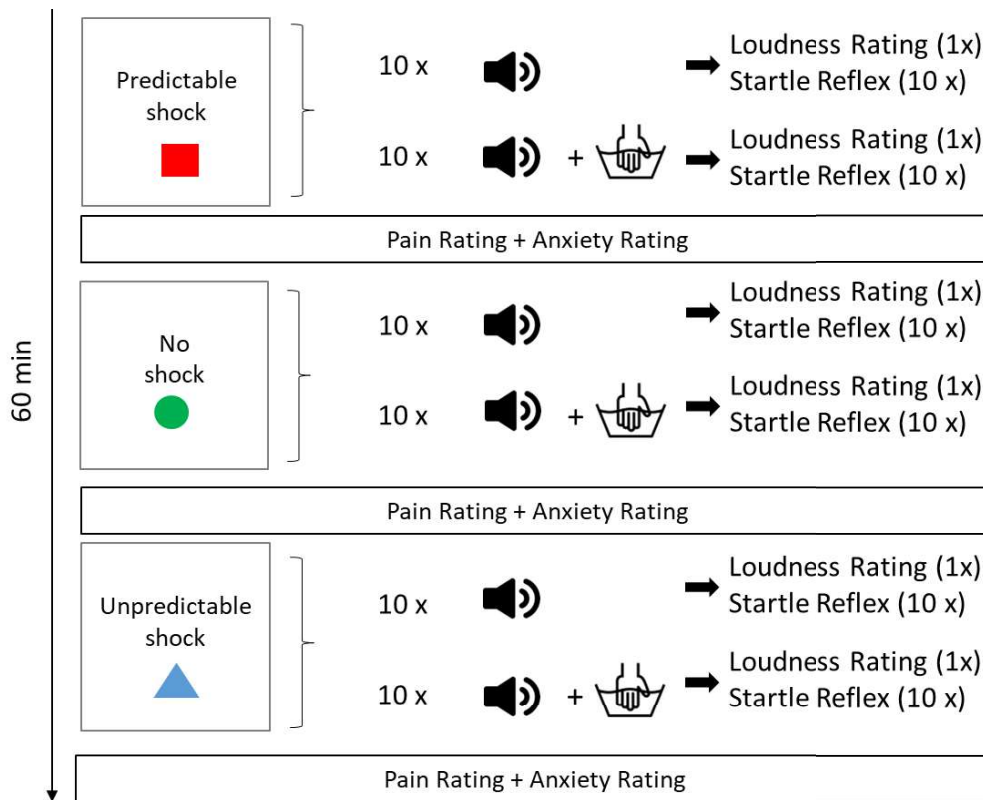


Abbildung 9 Überblick über den experimentellen Ablauf. Der Counterirritation-Effekt wurde innerhalb jeder Bedingung (N, P und U) erfasst. Aversive Töne wurden zunächst alleine (Baseline-Bedingung) und dann während die Hand in das Heißwasserbad getaucht war (Counterirritation-Bedingung) erfasst. Lautstärkeratings und der Startle Blink Reflex wurden erfasst. Quelle: eigene Darstellung

4.4.1 Ergebnisse

Der Manipulationscheck zeigte, dass Angst und Furcht erfolgreich durch das adaptierte NPU-Paradigma induziert wurden. Um die Hemmung der Verarbeitung der aversiven Töne zu erfassen wurden die Startle Reflex Amplituden und die Lautstärkeratings jeder Bedingung gemittelt und zwischen Baseline-Bedingung und Counterirritation-Bedingung verglichen. Die Startle Blink Amplituden waren im Vergleich zur Baseline-Bedingung in allen Bedingungen (P, N, U) signifikant niedriger, wenn die aversiven Töne verabreicht wurden, während die Probanden die Hand zusätzlich in das Heißwasserbad eintauchten (Counterirritation). Die Ergebnisse zeigten jedoch keine signifikante Interaktion zwischen beiden Bedingungen (Baseline-Bedingung und Counterirritation-Bedingung) und den NPU-Bedingungen (N, P, U) ($p = .249$), was darauf hindeutet, dass Angst und Furcht keinen Einfluss auf die Hemmung hatten. Interessanterweise konnte keine hemmende Wirkung von Schmerz auf die Wahrnehmung (Lautstärkeratings) der aversiven Töne gefunden werden ($p = .19$) (siehe Abbildung 10).

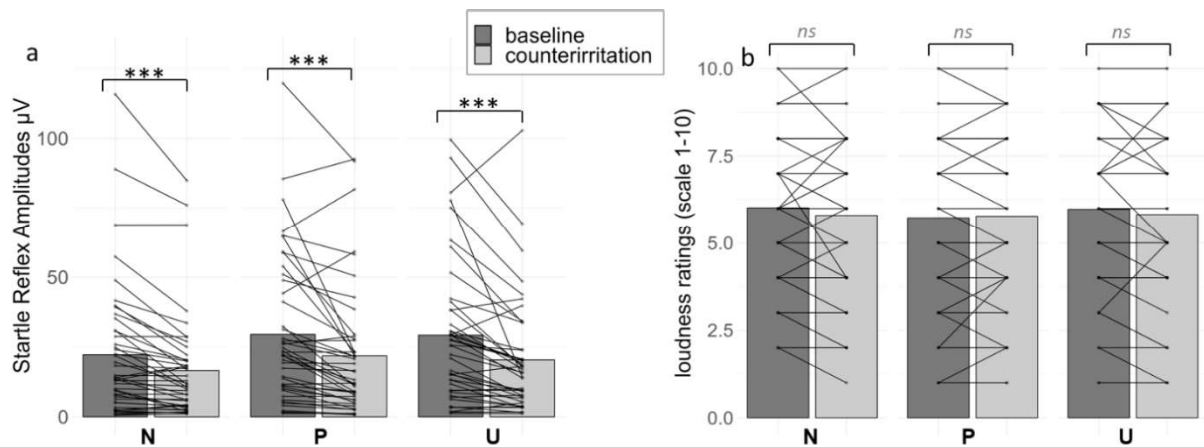


Abbildung 10 Mittelwerte und einzelne Datenpunkte der Startle Reflex Amplituden (a) und Mittelwerte und einzelne Datenpunkte der Lautstärkebewertungen in der Baseline-Bedingung und der Counterirritation-Bedingung in den drei Bedingungen des NPU-Paradigmas N, P, und U; *** $p < .001$, ns = nicht signifikant; N = neutral; P = vorhersehbar; U = unvorhersehbar. Quelle: eigene Darstellung.

4.4.2 Diskussion

Die Studie konnte die Ergebnisse der zweiten Studie bezüglich der Reaktion auf die aversiven Töne replizieren. Das heißt, es konnte erneut gezeigt werden, dass Counterirritation die Amplitude des Startle Blink Reflexes verringert. Interessanterweise wurden diese Hemmeffekte nicht bei den Lautstärkebewertungen nachgewiesen. Möglicherweise war die unterschiedliche Erfassung der Lautstärke für diese abweichenden Ergebnisse verantwortlich. In der vorliegenden Studie wurde die Lautstärke der aversiven Töne retrospektiv am Ende jeder Bedingung (nach ca. sechs Minuten, insgesamt zehn Töne) erfasst, in Studie II erfolgte die Bewertung der Lautstärke für drei Reize innerhalb eines Zeitraums von 50 Sekunden. Es ist davon auszugehen, dass der Zeitraum, in dem die Lautstärkebewertungen erfasst wurden, eine entscheidende Rolle spielte. So könnte es in Studie III durch den langen Zeitraum zu Verzerrungen bei den Antworten gekommen sein.

Auch in dieser Studie konnten keine Effekte der Emotionsmanipulation auf den Counterirritation-Effekt gefunden werden. Möglicherweise spielten auch hier Ablenkung, Überforderung oder emotionale Sättigung eine Rolle.

5 Übergreifende Diskussion aller drei Arbeiten

Ziel der vorliegenden Dissertation war es zu überprüfen, ob der CPM-Effekt tatsächlich schmerzspezifisch ist oder ob es sich um einen schmerzunspezifischen Counterirritation-Effekt handelt, und durch Schmerz auch die Verarbeitung anderer nicht-noxischer Reize gehemmt werden

kann. Außerdem interessierte ich mich für die Einflüsse des emotionalen Kontextes (Bedrohlichkeit, Angst und Furcht) auf den Counterirritation-Effekt. Um diese Fragestellungen zu beantworten, wurden drei experimentelle Studien durchgeführt.

Die erste Studie diente der Methodenetablierung und somit als Grundlage zur Durchführung der dritten Studien. Ziel der Studie I war es, ein bereits etabliertes Paradigma der Angstforschung, das NPU-Paradigma, zu adaptieren, um es für die dritte Studie zum Einfluss von Angst und Furcht auf den Counterirritation-Effekt nutzen zu können. Gleichzeitig sollten in dieser Studie die Ergebnisse von Rhudy und Meagher (2000) zu den divergenten Effekten von Angst und Furcht auf Schmerz repliziert werden und der Einfluss von AS auf die Schmerzwahrnehmung, in Wechselwirkung mit der induzierten Angst und Furcht, untersucht werden. In Studie II und III wurden unter Verwendung der Counterirritation untersucht, ob Schmerz (Heißwasserbad, 46 °C) die Wahrnehmung aversiver Töne (Lautstärke) und die Defensivreaktion darauf (gemessen mit dem Startle Blink Reflex) hemmen kann und welche Einflüsse Bedrohlichkeit (induziert durch das Zeigen bedrohlicher Bilder, Studie II) bzw. Angst und Furcht (induziert mit dem adaptierten NPU-Paradigma, Studie III) auf diese Hemmung nehmen.

In Studie I ist es gelungen, das NPU-Paradigma erfolgreich zu adaptieren und zu evaluieren. Mit der adaptierten Version konnte weiterhin erfolgreich Angst und Furcht induziert werden. Daher ist das adaptierte NPU-Paradigma ein geeignetes Instrument, um es für die Beantwortung der Fragestellung der Studie III zu nutzen. Außerdem konnten die divergenten Effekte von Angst und Furcht auf Schmerz repliziert werden, allerdings nur bei hochangstsensitiven Probanden. In Studie II und III ist es gelungen, die hemmenden Effekte von Schmerz auf die Verarbeitung aversiver Töne nachzuweisen. In Studie II verringerte Schmerz sowohl die Startle Blink Amplituden, als auch die Lautstärkebewertungen. In Studie III konnten Effekte von Schmerz auf den Startle Blink Reflex gefunden werden, jedoch anders als in Studie II keine Effekte auf die Lautstärkebewertungen, was wahrscheinlich durch die verwendete Methodik (Erfassung der Lautstärke) zu erklären ist.

Die Befunde der Studien sprechen dafür, dass Schmerz tatsächlich die Verarbeitung aversiver Töne hemmen kann und das Phänomen „Conditioned Pain Modulation“ nicht schmerzspezifisch ist. Daher sollte in Betracht gezogen werden, das CPM möglicherweise aversionsspezifisch ist. Diese Annahme schließt die zuvor etablierte schmerzspezifische Hemmwirkungen bei CPM nicht aus, ermöglicht aber ein umfassenderes Konzept der Hemmung. Wie sich gezeigt hat scheint dieser Effekt außerdem robust gegenüber äußeren Einflüssen (emotionaler Kontext und Zustand) zu sein.

Die Erkenntnis, dass ein bedrohlicher Kontext keinen Einfluss auf die Hemmung hat, steht im Einklang mit einigen früheren Ergebnissen (Bernaba et al., 2014; Horn-Hofmann et al., 2023). Daher sollte diese Replikation zum Anlass genommen werden, in Betracht zu ziehen, dass Hemmung tatsächlich robust gegenüber Bedrohlichkeit ist.

5.1 Zugrundeliegende neuronale Mechanismen

Da eine Beteiligung von DNICs an der Hemmung der Verarbeitung aversiver Töne auszuschließen ist, stellt sich nun die Frage, welche neuronalen Mechanismen für unsere Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Wie bereits in der Diskussion der einzelnen Artikel erwähnt, tragen wahrscheinlich kognitive Prozesse zur Hemmung bei. Die Pain Adaptation Level Theorie scheint am besten zu den Ergebnissen zu passen. Automatische Vergleichsprozesse sorgen dafür, dass Reize als weniger intensiv wahrgenommen werden, wenn zuvor sehr intensive Reize appliziert wurden (Helson, 1947; Rollman, 1979). Noch nicht diskutiert wurden die Einflüsse von Aufmerksamkeit. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch Aufmerksamkeitslenkung zum Teil für die gefundenen Ergebnisse verantwortlich ist. Neue, aber auch besonders bedrohliche Reize ziehen mehr Aufmerksamkeit auf sich. So könnte in den beiden Studien II und III das Heißwasserbad bedrohlicher als die aversiven Töne erlebt worden sein, was dazu geführt hat, dass die Verarbeitung der aversiven Töne gehemmt wurde. Jedoch ist anzunehmen, dass auch hier Aufmerksamkeit die Ergebnisse nicht vollständig erklären kann.

5.1.1 Neuronale Korrelate der Verarbeitung aversiver, noxischer Reize

Um zu verstehen, welche neuronalen Mechanismen an der Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize beteiligt sein könnten, möchte ich zunächst darauf eingehen, was bei der Verarbeitung von Schmerz bzw. bei der Schmerzhemmung im Gehirn passiert. In der Forschung wird oft das Verfahren der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) eingesetzt, um Erkenntnisse über Gehirnprozesse bei der Verarbeitung von Reizen zu gewinnen. Das fMRT ermöglicht es, die Aktivität von Hirnregionen auf Grundlage von Blutflussveränderungen bzw. von Veränderungen des Sauerstoffgehalts des Blutes zu messen. FMRT-Untersuchungen konnten beispielsweise zeigen, dass bei der Verarbeitung von Schmerz nicht nur eine Gehirnregion aktiviert wird, sondern viele unterschiedliche Gehirnregionen. Dieses Aktivierungsmuster ist sehr komplex und wurde zunächst als sogenannte „Schmerzmatrix“ bezeichnet (Legrain et al., 2011; Melzack & Casey, 1968). Zu diesen Regionen zählen unter anderem der Thalamus, der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, die Insula, der anteriore cinguläre Kortex, der präfrontale Kortex, die Amygdala und das

periaquäduktale Grau (Apkarian et al., 2005; Bushnell et al., 2013; Peyron et al., 2000) (siehe Abbildung 11).

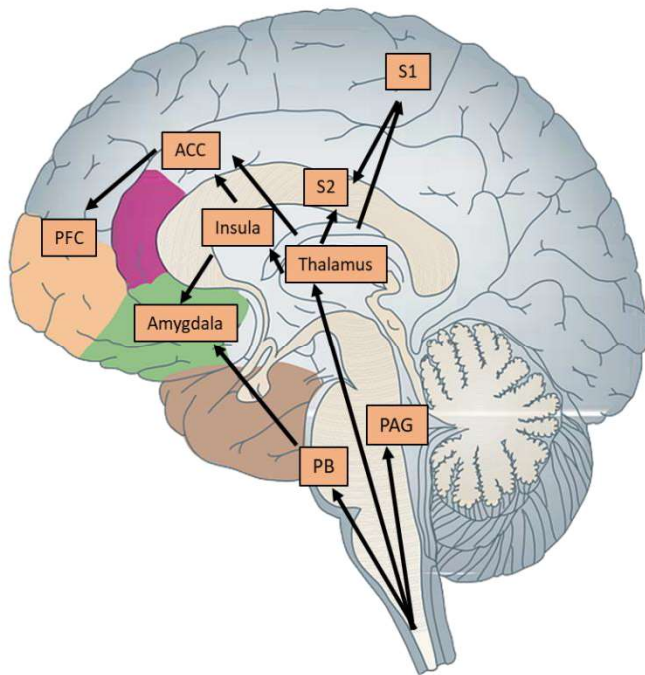


Abbildung 11 Darstellung der Areale, die bei der Schmerzverarbeitung hauptsächlich aktiviert werden. PFC = Präfrontaler Kortex, ACC = anterior cingulärer Kortex, AMY = Amygdala, BPB = Nucleus parabrachialis, PAG = periaquäduktale Grau, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex. Quelle: In Anlehnung an Bushnell et al., 2013, Gehirnbild: <https://pixabay.com/de/vectors/gehirn-mensch-anatomie-medizin-150952/>.

5.1.2 Neuronale Korrelate der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize

Mittlerweile ist bekannt, dass dieses Aktivierungsmuster („Schmerzmatrix“) nicht schmerzspezifisch ist, sondern allgemein bei der Verarbeitung salienter Reize nachweisbar ist (Legrain et al., 2011; Mouraux et al., 2011). Mouraux und Kollegen führten beispielsweise eine fMRT Studie durch, in der neben der Verarbeitung nozizeptiver Reizen auch die Verarbeitung anderer Modalitäten, unter anderem von auditiven Reizen, untersucht wurde. Es konnte bei der Verarbeitung der auditiven Reize Aktivitäten unter anderem im Thalamus, im primären und sekundären somatischen Kortex, im anterior cingulären Kortex und in der Insula nachweisen. Die Forschergruppe folgte daraus, dass die Aktivierung dieses Netzwerkes kognitive Prozesse bei der Detektion und Verarbeitung salienter, sensorischer Information widerspiegelt (Mouraux et al., 2011). Heutzutage wird deswegen auch häufig der Begriff „Salienzmatrix“ für dieses Aktivierungsmuster verwendet (Legrain et al., 2011).

Hayes und Kollegen beschäftigten sich speziell mit der Verarbeitung aversiver Reize und konnten ebenfalls nachweisen, dass es bei der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize zu einer Aktivierung eines Kernnetzwerkes kommt, welches dem der Verarbeitung von Schmerzreizen ähnelt (Bogdanov et al., 2015; Hayes & Northoff, 2011). Bei direktem Vergleich der Verarbeitung aversiver, noxischer Reize und aversiver, nicht-noxischer Reize stellte er fest, dass der sensorische Kortex vor allem bei der Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt ist, wohingegen die Amygdala vor allem bei der aversiven Verarbeitung beteiligt zu sein scheint (Hayes & Northoff, 2012). Diese Befunde scheinen vor dem Hintergrund einleuchtend, dass die Amygdala vor allem bei der Analyse möglicher Gefahren eine wichtige Rolle spielt (Price, 2000).

5.1.3 Die Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize: neuronale Korrelate

5.1.3.1 *Die Amygdala*

Ausgehend von diesen Befunden sind an der Verarbeitung der aversiven Töne in unserem Experiment wahrscheinlich ähnliche Strukturen beteiligt, die der „Salienzmatrix“ zuzuordnen sind, wobei die Amygdala dabei eine besondere Rolle spielen könnte. Bei potenziellen Gefahren wird die Amygdala direkt durch den Thalamus aktiviert. Sie leitet die körperliche Furchtreaktion durch Aktivierung verschiedener Kerne im Hirnstamm ein. Diese schnelle Aktivierung erfolgt unbewusst ohne Beteiligung des Kortex (LeDoux, 1994). Gleichzeitig erfolgt auf langsamerem Weg die bewusste Wahrnehmung des Reizes und schließlich die Bewertung der Situation, indem diese mit früheren Sinneseindrücken und Gedächtnisinhalten verglichen wird (z. B. unter Beteiligung des Hippocampus). Eine Entwarnung oder Verstärkung der Reaktion erfolgt durch Rückmeldung des präfrontalen Kortex an die Amygdala, die schließlich die Furchtreaktion durch Verbindungen zum Hirnstamm verstärken oder hemmen kann (LeDoux, 1994). Die Amygdala ist auch an der Potenzierung des Startle Blink Reflexes durch Furcht beteiligt. Der Startle Reflex wird über einen relativ einfachen neuronalen Regelkreis gesteuert. Im Falle eines akustischen Reizes leiten auditorische Nervenfasern das Signal an Neurone in der Radix cochlearis zum Nucleus reticularis pontis caudalis (Kern im Hirnstamm) weiter und schließlich werden Motoneurone im Nucleus motorius nervi facialis (Kern im Gesichtsnerv) aktiviert, die eine entsprechende motorische Reaktion (Lidschluss) auslösen (Davis, 2006). Die Modulation durch positive und negative Emotionen erfolgt durch verschiedene Gehirnstrukturen, die für die emotionale Verarbeitung relevant sind und Projektionen zum Hirnstamm aufweisen. Furchtpotenzierung wird, wie bereits erwähnt, über die Amygdala gesteuert, die direkte Verbindungen zum Nucleus reticularis pontis caudalis aufweist und dadurch den Startle Blink Reflex moduliert. Die Startle Potenzierung durch

Angst wird durch den Nucleus striae terminalis gesteuert, einem Kern in der stria terminalis, die als wichtigste efferente Bahn Amygdala und Hypothalamus verbindet (Yeomans & Frankland, 1995). Die Startle Reflex Potenzierung kann, wie im theoretischen Teil bereits dargestellt, durch die Motivational Priming Theory erklärt werden, die besagt, dass es zu einer Potenzierung der Startle Reflex Amplitude kommt, wenn bereits das aversive Motivationssystem aktiv ist, beispielsweise in einem Angstzustand (Lang, 1995; Lang et al., 1990). Diese Furcht- und Angstpotenzierung konnte in Studie I und III durch die Emotionsmanipulation mit dem NPU-Paradigma auch erfolgreich nachgewiesen werden.

5.1.3.2 Der Orbitofrontale Kortex

Die Hinzunahme eines weiteren aversiven Reizes (schmerzhaftes Heißwasserbad, Counterstimulus) führte jedoch in unseren Studien nicht zu einer Verstärkung der Wahrnehmung /Reaktion, sondern zu einer Hemmung der Startle Reflex Amplituden bzw. zu einer Hemmung der Wahrnehmung der Lautstärke der Töne. Dieses Ergebnis ist, wenn man die Motivational Priming Theory betrachtet, überraschend, kann aber, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich durch kognitive Vergleichsprozesse erklärt werden. Deswegen ist es naheliegend, dass präfrontale Kortexareale in die Hemmung involviert sind. Sánchez-Navarro und Kollegen konnten bereits zeigen, dass bei der Hemmung des Startle Blink Reflexes durch positive Emotionen ebenfalls der Frontalkortex beteiligt ist (Sánchez-Navarro et al., 2005). Es wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Aktivität in präfrontalen Regionen und dem CPM-Effekt festgestellt (Bogdanov et al., 2015; Nahman-Averbuch & Timmers, 2023). Piché wies in seiner Studie nach, dass eine durch den konditionierenden Reiz induzierte anhaltende Aktivierung im orbitofrontalen Kortex (OFC) eine Abnahme der Schmerzwahrnehmung des Testreizes voraussagte. Der OFC ist ein Bereich des präfrontalen Kortex und ist an Kontrollfunktionen und Lernprozessen beteiligt (Borghardt, 2009). Piché geht davon aus, dass die Aktivierung des OFC nicht schmerzspezifisch ist, sondern im Allgemeinen die Bewertung zweier aversiver konkurrierenden Reize widerspiegelt (Piché et al., 2009). Somit könnte der OFC bei der Hemmung der Verbreitung aversiver nicht-noxischer Reize eine Schlüsselrolle übernehmen. In dieser Region könnten die kognitiven Vergleiche zwischen Schmerzreiz und aversiven Tönen erfolgen. Der OFC ist wiederum über Nervenfasern mit dem Thalamus und der Amygdala verbunden. Er kann die Reaktionen in der Amygdala und den thalamokortikalen Netzwerken regulieren, also entweder verstärken oder hemmen (Piché et al., 2009). Somit könnte der OFC regulierend auf die Amygdala wirken, die durch ihre Projektionen zum Hirnstamm den Startle Reflex hemmen könnte. Außerdem hat der OFC direkte Projektionen zur primären Hörrinde (Kringelbach, 2005) (siehe Abbildung 11).

So ist es möglich, dass er direkt auf die Wahrnehmung der aversiven Töne wirkt und die Wahrnehmung der Lautstärke herunterregulieren kann (siehe Abbildung 12).

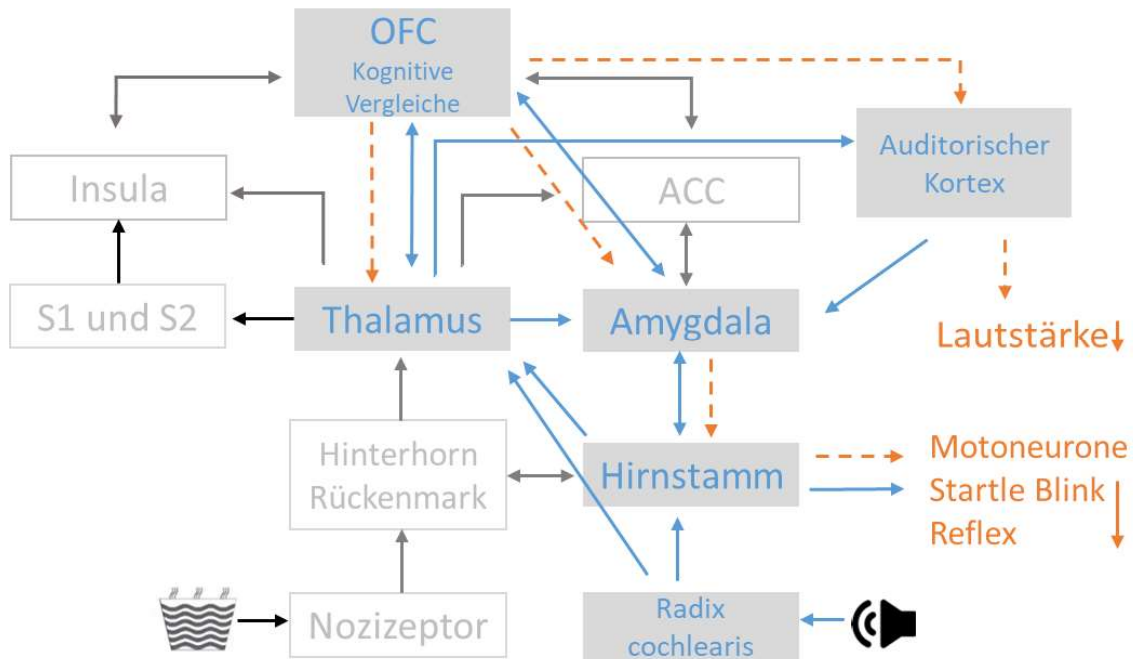


Abbildung 12 Darstellung des neuronalen Mechanismus, welcher möglicherweise der Hemmung der Verarbeitung aversiver Reize zugrunde liegen könnte (stark vereinfacht). Die aversiven Töne führen zu einer Aktivierung der in blau dargestellten Areale. Der Counterstimulus führt gleichzeitig zu einer Aktivierung der Salienzmatrix. Kognitive Vergleichsprozesse sind durch eine Aktivierung im OFC gekennzeichnet, der mit dem auditorischen Kortex und der Amygdala verbunden ist. ACC = anterior cingulärer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex. Blaue Pfeile stehen für erregende Prozesse, orange gestrichelte Pfeile für hemmende Prozesse. Quelle: Eigene Darstellung.

Diese Darstellung des neuronalen Mechanismus ist zum Zwecke der Vereinfachung auf die wesentlichen Gehirnregionen beschränkt. Natürlich werden auch andere Gehirnregionen, die der Salienzmatrix angehören, bei der Hemmung der Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize beteiligt sein. Die Amygdala hat beispielsweise auch Verbindungen zu anderen Hirnregionen, wie der Insula, dem anterioren cingulären Kortex, Hypothalamus und den Basalganglien (Neugebauer et al., 2004). Wie genau die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Hirnregionen sind, kann nur vermutet werden. Um gesicherte Auskünfte über die tatsächlich neuronalen Mechanismen zu erlangen, ist es notwendig, bildgebende Verfahren, wie das fMRT, zu nutzen und in weiteren Experimenten zu überprüfen, welche Areale bei der Hemmung der Verarbeitung aversiver, aber nicht-noxischer Reize aktiviert oder gehemmt werden. Dies wäre ein spannendes Vorhaben für künftige Studien.

5.1.4 Bedeutung eines aversiven Hemmmechanismus

Die Vorteile eines allgemein aversiven Hemmmechanismus sind offensichtlich. Die Fähigkeit, auch die Verarbeitung aversiver, nicht-noxischer Reize hemmen zu können, schützt vor einer Überstimulation und könnte einer emotionalen Überlastung entgegenwirken. Das bedeutet - wie auch ein gut funktionierender CPM Mechanismus - könnte eine gute allgemeine Hemmung einen Schutzfaktor beziehungsweise Resilienzfaktor darstellen, der möglicherweise auch vor der Entstehung affektiver Störungen schützen könnte. Möglicherweise ist dieser allgemeine Hemmmechanismus mit der Schmerzhemmung assoziiert, da ähnliche kortikale Strukturen an der Hemmung beteiligt sein könnten. Vielleicht könnte dies auch erklären, warum chronische Schmerzpatienten, die meist einen verminderten CPM-Effekt aufweisen, auch oft unter affektiven Störungen, wie Depressionen etc., leiden (Souza et al., 2009). Es ist denkbar, dass diese Patienten allgemein über eine reduzierte Möglichkeit verfügen, aversive Reize zu hemmen und deswegen anfälliger für diese Störungen sind. Interessant ist auch die Sichtweise, dass Schmerz nicht nur negativ zu sehen ist, da er regulierend auf aversive Zustände wirken kann. Tatsächlich gibt es Studien, die zeigen, dass Schmerz negative Affekte (z.B. Angst und Schuld) reduzieren kann (Hamza & Willoughby, 2015). Nicht nur bei Borderline-Patienten, sondern auch bei gesunden Personen wird Schmerz oft zur Emotionsregulation eingesetzt (Doukas et al., 2020), wobei hier auch die Ausschüttung von endogenen Opioiden ursächlich sein könnte (Hamza & Willoughby, 2015).

5.2 Stärken und Schwächen

Wie in allen wissenschaftlichen Untersuchungen gibt es auch bei dieser Forschungsarbeit Stärken und Schwächen, die ich im Folgenden darstellen möchte. Die größte Stärke dieser Dissertation liegt in dem komplexen und gut durchdachten methodischen Vorgehen. Als Erstes ist hier die Durchführung von Studie I zur Methodenetablierung zu nennen. Dadurch konnte die Effizienz des adaptierten NPU-Paradigmas im Vorfeld nachgewiesen werden, was die Validität der Emotionsinduktion in Studie III deutlich erhöht. Weiterhin ermöglichte der komplexe experimentelle Aufbau der Studie II und III es einerseits die gleiche zentrale Fragestellung zu überprüfen und durch Replikation der Ergebnisse die Forschungserkenntnisse zu verfestigen, andererseits konnten gleichzeitig zwei zusätzliche Fragestellungen beantwortet werden - nämlich der Einfluss des emotionalen Kontextes *und* Zustandes auf Counterirritation, ohne zusätzliche Studien durchführen zu müssen.

Auch die Erfassung der Hemmung der Verarbeitung aversiver Reize, nicht nur durch subjektive (Lautstärkebewertungen), sondern auch durch objektive Maße (Startle Blink Reflex) ist eine Stärke der Untersuchungen. Da subjektive Schmerzangaben auch Verzerrungen unterliegen können, ist die Hinzunahme eines psychophysiologischen Messinstrumentes ein Zugewinn für die Validität der Ergebnisse.

Aber auch einige Schwächen möchte ich an dieser Stelle nennen. Es bleibt zu berücksichtigen, dass in Studie II und III sehr kurzer aversive Töne (50 ms Dauer) verwendet wurden, was zu Problemen bei der externen Validierung der Ergebnisse führen könnte. Es ist nicht klar, ob Counterirritation durch Schmerz auch längere oder tonische aversive Reize beeinflussen würde. Es kann durchaus sein, dass hierbei die Effekte geringer ausfallen würden, da tonische Reize auch eine stärkere Erregung mit sich bringen, sprich aversiver und salienter sein könnten. Ob in diesem Fall noch Hemmung auftritt, müsste erst überprüft werden. Darüber hinaus ist der postulierte mögliche aversionsspezifische Mechanismus nur eine Annahme, die weitere Überprüfung benötigt. Möglicherweise kann Schmerz auch neutrale oder positive Reize hemmen. Es wäre interessant, dies in Folgestudien zu untersuchen. Ein weiteres methodisches Problem, welches jedoch nicht nur die dargestellten Untersuchungen betrifft, sondern eine allgemeine Einschränkung darstellt ist der Ablauf der Counterirritation Untersuchungen, der immer in der Reihenfolge „Baseline-Bedingung“ dann „Counterirritation-Bedingung“, erfolgt. Dadurch ist es schwierig, die gefundenen Hemmeffekte von reinen Gewöhnungseffekten zu unterscheiden. Wie beschrieben, ist dieses Vorgehen Standard und wird in fast allen Studien so gehandhabt. Für zukünftige Studien wäre es jedoch sinnvoll die Reihenfolge zu kontrollieren, sprich in den experimentellen Ablauf Kontrollbedingungen einzuführen, bei der zuerst die „Counterirritation-Bedingung“ und dann die „Baseline-Bedingung“ erfolgt. Außerdem wurde nur die Modulation von Counterirritation-Effekten durch Bedrohlichkeit, Angst und Furcht untersucht. Ob andere emotionale Kontexte (hervorgerufen durch das Zeigen von Bildern, die Wut oder Traurigkeit auslösen) vielleicht einen Effekt haben, müsste in weiteren Studien geklärt werden.

5.3 Zusammenfassung

Die Befunde der Studien sprechen dafür, dass Schmerz tatsächlich die Verarbeitung aversiver Töne hemmen kann und das Phänomen „Conditioned Pain Modulation“ nicht schmerzspezifisch ist. Diese Annahme schließt die zuvor etablierte schmerzspezifische Hemmwirkungen bei CPM nicht aus, ermöglicht aber ein umfassenderes Konzept der Hemmung.

Wie sich gezeigt hat scheint dieser Effekt außerdem robust gegenüber äußeren Einflüsse (emotionaler Kontext und Zustand) zu sein. Aufgrund der Erkenntnisse dieser Dissertation scheint es daher empfehlenswert für zukünftige Studien die Bezeichnung Counterirritation zu nutzen, um Experimente mit Gegenreizung durch Schmerz zu bezeichnen. Dieser Begriff ist liberaler und damit passender für einen unspezifischen, möglicherweise aversionsspezifischen Mechanismus. Weiterhin sollten zukünftige Studien zur „schmerzspezifischen“ Counterirritation nicht-nozizeptive Kontrollbedingungen mit aversiven Reizen oder anderen sensorischen Modalitäten hinzufügen, um die externe Validität dieser Paradigmen zu erhöhen.

6 Literaturverzeichnis

- Al Absi, M., & Rokke, P. D. (1991). Can anxiety help us tolerate pain? *Pain*, 46(1), 43–51.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90032-S](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90032-S)
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463–484.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Asmundson, G. J. G., & Katz, J. (2009). Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: State-of-the-art. *Depression and Anxiety*, 26(10), 888–901.
<https://doi.org/10.1002/da.20600>
- Beck, H. (Ed.). (2002). *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: Bd. 4. Schmerztherapie: 171 Tabellen*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-001-3178>
- Bernaba, M., Johnson, K. A., Kong, J.-T., & Mackey, S. (2014). Conditioned pain modulation is minimally influenced by cognitive evaluation or imagery of the conditioning stimulus. *Journal of Pain Research*, 7, 689–697. <https://doi.org/10.2147/JPR.S65607>
- Blumenthal, T. D., Cutbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>
- Bogdanov, V. B., Viganò, A., Noirhomme, Q., Bogdanova, O. V., Guy, N., Laureys, S., Renshaw, P. F., Dallel, R., Phillips, C., & Schoenen, J. (2015). Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: An fMRI study in healthy subjects. *Behavioural Brain Research*, 281, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.028>
- Borghardt, A. (2009). *Emotionale Modulation des Schmerzes: neuronale Korrelate* [, Justus-Liebig-Universität, Gießen]. BibTeX. <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2009/6818>
- Broucker, T. de, Cesaro, P., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: Involvement of the spinoreticular tract. *Oxford Univesity Press*, 1223–1234.
- Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(7), 502–511.
<https://doi.org/10.1038/nrn3516>
- Coan, & Allen (Eds.). (2007). *Handbook of emotion elicitation and assessment*. Oxford University Press.
- Cormier, S., Piché, M., & Rainville, P. (2013). Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *The Journal of Pain*, 14(2), 114–125.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.006>

- Davis, M [Michael] (2006). Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *The American Psychologist*, 61(8), 741–756. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.61.8.741>
- Doukas, A. M., D'Andrea, W. M., Gregory, W. E., Joachim, B., Lee, K. A., Robinson, G., Freed, S. J., Khedari-DePierro, V., Pfeffer, K. A., Todman, M., & Siegle, G. J. (2020). Hurts so good: Pain as an emotion regulation strategy. *Emotion (Washington, D.C.)*, 20(8), 1382–1389. <https://doi.org/10.1037/emo0000656>
- Edwards, R. R. (2005). Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor. *Neurology*(65), 437–443.
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2014). Associations between psychosocial factors and pain intensity, physical functioning, and psychological functioning in patients with chronic pain: A cross-cultural comparison. *The Clinical Journal of Pain*, 30(8), 713–723. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000027>
- Gallaccini, G. (Ed.). (2005). *Schmerzkompodium: Schmerzen verstehen und behandeln* (2nd ed.). G. Thieme.
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia-when the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130(1-2), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.11.011>
- Goodin, B. R., McGuire, L., Allshouse, M., Stapleton, L., Haythornthwaite, J. A., Burns, N., Mayes, L. A., & Edwards, R. R. (2009). Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: Sex differences. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 10(2), 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.08.012>
- Gracely, R. H. (1999). Pain measurement. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43(9), 897–908. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430907.x>
- Gracely, R. H. (2006). Studies of pain in human subjects. In *Wall and Melzack's textbook of pain* (4th ed., pp. 267–289). Elsevier Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B0-443-07287-6/50022-9>
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136(1-2), 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.029>
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its

- application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1557–1579. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00202-5)
- Hamza, C. A., & Willoughby, T. (2015). Nonsuicidal self-injury and affect regulation: Recent findings from experimental and ecological momentary assessment studies and future directions. *Journal of Clinical Psychology*, 71(6), 561–574. <https://doi.org/10.1002/jclp.22174>
- Hayes, D. J., & Northoff, G. (2012). Common brain activations for painful and non-painful aversive stimuli. *BMC Neuroscience*, 13, 60. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-60>
- Helson, H. (1947). Adaptation-Level as Frame of Reference for Prediction of Psychophysical Data. *The American Journal of Psychology*, 60(1), 1. <https://doi.org/10.2307/1417326>
- Hermans, L., van Oosterwijck, J., Goubert, D., Goudman, L., Crombez, G., Calders, P., & Meeus, M. (2016). Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(6), 758–769. <https://doi.org/10.1111/papr.12305>
- Hoegh, M., Seminowicz, D. A., & Graven-Nielsen, T. (2019). Delayed effects of attention on pain sensitivity and conditioned pain modulation. *European Journal of Pain (London, England)*, 23(10), 1850–1862. <https://doi.org/10.1002/ejp.1458>
- Honigman, L., Yarnitsky, D., Sprecher, E., & Weissman-Fogel, I. (2013). Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: Conditioned pain modulation and offset analgesia. *Experimental Brain Research*, 228(4), 493–501. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3580-7>
- Horn, C., Blischke, Y., Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2012). Does pain necessarily have an affective component? Negative evidence from blink reflex experiments. *Pain Research & Management*, 17(1), 15–24. <https://doi.org/10.1155/2012/478019>
- Horn-Hofmann, C., Jablonowski, L., Madden, M., Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2023). Is conditioned pain modulation (CPM) affected by negative emotional state? *European Journal of Pain (London, England)*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ejp.2192>
- Horn-Hofmann, C., Priebe, J. A., Schaller, J., Görlitz, R., & Lautenbacher, S. (2016). Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Experimental Brain Research*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4763-9>
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1-2), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032>

- Kemper, C. J., Ziegler, M., & Taylor, S. (2009). Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*, 55(4), 223–233. <https://doi.org/10.1026/0012-1924.55.4.223>
- Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, 42(5), 559–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00310.x>
- Keogh, E., & Cochrane, M. (2002). Anxiety sensitivity, cognitive biases, and the experience of pain. *The Journal of Pain*, 3(4), 320–329. <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.125182>
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(9), 691–702. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>
- Kröner-Herwig, Frettlöh, Klinger, & Nilges, P. (2007). *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung* (6th ed.). Springer.
- Kunz, M. (2006). *Veränderungen in der Schmerzverarbeitung bei Demenzpatienten : subjektive, mimische, motorische und vegetative Indikatoren: The impact of dementia on pain processing: subjective, facial, motor, and autonomic indicators* [, Universität Bamberg, Bamberg]. RIS.
- Kunz, M., Scholl, K., Schu, U., & Lautenbacher, S. (2006). Gabaergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by use of lorazepam. *Experimental Brain Research*, 175(2), 363–371. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0558-8>
- Ladouceur, A., Tessier, J., Provencher, B., Rainville, P., & Piché, M. (2012). Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*, 153(8), 1755–1762. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.019>
- Lang, P. J. (1995). The emotion probe. Studies of motivation and attention. *The American Psychologist*, 50(5), 372–385. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.50.5.372>
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377–395.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1248–1263. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00275-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00275-3)
- Lang, P. J., Davis, M [M.], & Öhman, A. (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 137–159. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00343-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00343-8)
- Lautenbacher, S. (1999). *Die Klinik der Schmerzverarbeitung: Normalität und Pathologie der Schmerzverarbeitung. Medizin & Wissen: Bd. 5.* Urban und Vogel.

- Lautenbacher, S., Kunz, M., & Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: Does sex matter? *Pain*, 140(3), 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.019>
- Lautenbacher, S., Prager, M., & Rollman, G. B. (2007). Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: A functional measurement analysis. *Somatosensory & Motor Research*, 24(4), 189–201. <https://doi.org/10.1080/08990220701637638>
- Lautenbacher, S., & Rollman, G. B. (1997). Possible Deficiencies of Pain Modulation in Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13(3), 189–196. <https://doi.org/10.1097/00002508-199709000-00003>
- Lautenbacher, S., Roscher, S., & Strian, F. (2002). Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): A contribution to the psychophysics of pain inhibition. *European Journal of Pain (London, England)*, 6(5), 365–374. [https://doi.org/10.1016/s1090-3801\(02\)00030-7](https://doi.org/10.1016/s1090-3801(02)00030-7)
- Le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Research Reviews*(40), 29–44.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) II: Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6(3), 305–327. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90050-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90050-2)
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) I: Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283–304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)
- Le Bars, D., Villanueva L., Willer, J. C., & Bouhassira, D. (1991). Diffuse Noxious Inhibitory Controls in Animal and Man. *Acupunct Med*(9), 47–56.
- Le Bars, D., & Willer, J. C. (2008). Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC, 764–772.
- LeDoux, J. E. (1994). Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, 270(6), 50–57. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0694-50>
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.005>
- Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 13(10), 936–944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>
- Lockwood, S., & Dickenson, A. H. (2020). What goes up must come down: Insights from studies on

- descending controls acting on spinal pain processing. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(4), 541–549. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02077-x>
- Luthar, S. S., Cicchetti, D., & Becker, B. (2000). The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Development*, 71(3), 543–562. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00164>
- Marchand, S. (2012). *The phenomenon of pain* [2nd ed.]. IASP Press.
- Meagher, M. W., Arnau, R. C., & Rhudy, J. L. [J. L.] (2001). Pain and emotion: Effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63(1), 79–90. <https://doi.org/10.1097/00006842-200101000-00010>
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain. In Charles C Thomas (Ed.), *The Skin Senses* (pp. 423–439).
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G., & Yarnitsky, D. (2010). 'pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 150(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.009>
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *NeuroImage*, 54(3), 2237–2249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.084>
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R.-R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 32(6), 541–554. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000296>
- Nahman-Averbuch, H., & Timmers, I. (2023). Neural mechanisms underlying the conditioned pain modulation response: A narrative review of neuroimaging studies. *Pain*, 164(1), e25–e46. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002716>
- Nahman-Averbuch, H., Yarnitsky, D., Sprecher, E., Granovsky, Y., & Granot, M. (2016). Relationship between Personality Traits and Endogenous Analgesia: The Role of Harm Avoidance. *Pain Practice : The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/papr.12256>
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C., & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 10(3), 221–234. <https://doi.org/10.1177/1073858403261077>
- Nilges, P., & Nagel, B. (2007). Was ist chronischer Schmerz? [What is chronic pain?]. *Deutsche*

- medizinische Wochenschrift* (1946), 132(41), 2133–2138. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985653>
- Nir, R.-R., & Yarnitsky, D. (2015). Conditioned pain modulation. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9(2), 131–137. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000126>
- Nir, R.-R., Yarnitsky, D., Honigman, L., & Granot, M. (2012). Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*, 153(1), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.010>
- Petrovaara, A., Kemppainen, P., Johannson, G., & Karonen, S. L. (1982). Ischemic Pain Nonsegmentally Produces a Predominant Reduction of Pain and Thermal Sensitivity in Man: A Selective Role for Endogenous Opioids. *Brain Research*(251), 83–92.
- Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 30(5), 263–288. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(00\)00227-6](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(00)00227-6)
- Piché, M., Arsenault, M., & Rainville, P. (2009). Cerebral and cerebrospinal processes underlying counterirritation analgesia. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(45), 14236–14246. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2341-09.2009>
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118(1-2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.019>
- Plaghki, L., Delisle, D., & Godfraind, J. M. (1994). Heterotopic nociceptive conditioning stimuli and mental task modulate differently the perception and physiological correlates of short CO₂ laser stimuli. *Pain*, 57(2), 181–192. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90222-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90222-4)
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5472), 1769–1772. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>
- Price, D. D., & McHaffie, J. G. (1988). Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*(34), 245–252.
- Pud, D., Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144(1-2), 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.015>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

- Rhudy, J. L. [Jamie L.], & Meagher, M. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*(84), 65–75.
- Rhudy, J. L. [Jamie L.], Williams, A. E., McCabe, K. M., Russell, J. L., & Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? *Pain*, 136(3), 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.031>
- Rollman, G. B. (1979). Signal detection theory pain measures: Empirical validation studies and adaptation-level effects. *Pain*(6), 9–21.
- Rustamov, N., Tessier, J., Provencher, B., Lehmann, A., & Piché, M. (2016). Inhibitory effects of heterotopic noxious counter-stimulation on perception and brain activity related to A β -fibre activation. *The European Journal of Neuroscience*, 44(1), 1771–1778. <https://doi.org/10.1111/ejn.13258>
- Sánchez-Navarro, J. P., Martínez-Selva, J. M., & Román, F. (2005). Emotional response in patients with frontal brain damage: Effects of affective valence and information content. *Behavioral Neuroscience*, 119(1), 87–97. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.87>
- Schandry, R. (2003). *Biologische Psychologie: Ein Lehrbuch* (1. Aufl.). *Lehrbuch*. Beltz PVU. <http://www.socialnet.de/rezensionen/isbn.php?isbn=978-3-621-27485-2>
- Souza, J. B. de, Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., & Marchand, S. (2009). The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *The Clinical Journal of Pain*, 25(2), 123–127. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318183cfa4>
- Sprenger, C., May, A., & Büchel, C. (2010). Schmerz kontra Schmerz : das prinzip der DNIC [Pain contra pain : the concept of DNIC]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(6), 569–574. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0985-0>
- Staahl, C., & Drewes, A. M. (2004). Experimental human pain models: A review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 95(3), 97–111. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.950301.x>
- Stewart, S. H., & Asmundson, G. J. G. (2006). Anxiety sensitivity and its impact on pain experiences and conditions: A state of the art. *Cognitive Behaviour Therapy*, 35(4), 185–188. <https://doi.org/10.1080/16506070601090457>
- Stroman, P. W., Ioachim, G., Powers, J. M., Staud, R., & Pukall, C. (2018). Pain processing in the human brainstem and spinal cord before, during, and after the application of noxious heat stimuli. *Pain*, 159(10), 2012–2020. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001302>
- Svensson, P., Hashikawa, C. H., & Casey, K. L. (1999). Site- and modality-specific modulation of experimental muscle pain in humans. *Brain Research*, 851(1-2), 32–38.

[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02073-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02073-9)

- Talbot, J. D., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (1989). Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception. *Pain*(36), 231–238.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., Abramowitz, J. S., Holaway, R. M., Sandin, B., Stewart, S. H., Coles, M., Eng, W., Daly, E. S., Arrindell, W. A., Bouvard, M., & Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment*, 19(2), 176–188. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.2.176>
- Torta, D. M., Churyukanov, M. V., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2015). The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on A δ -, C- and A β -fibre brain responses in humans. *The European Journal of Neuroscience*, 42(9), 2707–2715. <https://doi.org/10.1111/ejn.13071>
- Torta, D. M., Jure, F. A., Andersen, O. K., & Biurrun Manresa, J. A. (2018). *Intense and sustained pain reduces cortical responses to auditory stimuli: implications for the interpretation of Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation in humans* (Vol. 595). <https://doi.org/10.1101/460576>
- Traxler, J., Hanssen, M. M., Lautenbacher, S., Ottawa, F., & Peters, M. L. (2018). General versus pain-specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation. *European Journal of Pain (London, England)*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ejp.1294>
- Villanueva, L., & Le Bars, D. (1995). The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: Diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res*(28), 11–125.
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 195–199.
- Weisenberg, M., Raz, T., & Hener, T. (1998). The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain*, 76(3), 365–375. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00069-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00069-4)
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E., & Pud, D. (2008). Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Experimental Brain Research*, 186(1), 79–85. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1206-7>
- Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3), 987–994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.059>
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*,

- 24(2), 119–128. <https://doi.org/10.3109/15360281003706069>
- Willer, J. C., Bouhassira, D., & Le Bars, D. (1999). Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation: les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 29(5), 379–400. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(00\)87263-9](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(00)87263-9)
- Willer, J. C., Le Bars, D., & Brouker, T. D. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *European Journal of Pharmacology*(128), 347–355.
- Willer, J. C., Roby, A., & Le Bars, D. (1984). PSYCHOPHYSICAL ANDELECTROPHYSIOLOGICAL APPROACHESTO THE PAIN-RELIEVING EFFECTS OFHETEROTOPIC NOCICEPTIVE STIMULI. *Brain*(107), 1095–1112.
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 23(5), 611–615. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833c348b>
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., E. Elon, Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.-A., & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.033>
- Yarnitsky, D., Kunin, M., Brik, R., & Sprecher, E. (1997). Vibration reduces thermal pain in adjacent dermatomes. *Pain*, 69(1-2), 75–77. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03250-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03250-2)
- Yeomans, J. S., & Frankland, P. W. (1995). The acoustic startle reflex: Neurons and connections. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 21(3), 301–314. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(96\)00004-5](https://doi.org/10.1016/0165-0173(96)00004-5)
- Zelman, D. C., Howland, E. W., Nichols, S. N., & Cleeland, C. S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, 46(1), 105–111. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90040-5)

Danksagung

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Stefan Lautenbacher, der mit seinem Feedback einen großen Anteil an meiner wissenschaftlichen Entwicklung hatte. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Prof. Miriam Kunz für ihre wissenschaftliche und persönliche Unterstützung bei meiner Dissertation bedanken.

Ich danke auch allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen des Doktorandenprogramms Biopsychologie aus Bamberg, Würzburg und Augsburg für die kritischen Diskussionen, den fachlichen Austausch und den wertvollen Input zu meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen und Kolleginnen vor Ort für die fachliche und vor allem emotionale Unterstützung in den letzten Jahren. Vor allem möchte ich Cindy-Strömel-Scheder für die zahlreichen motivierenden Gespräche danken.

Ein großer Dank gilt auch dem evangelischen Studienwerk Villigst, welches mich finanziell und ideell bei meiner Promotion unterstützt hat.

Bedanken möchte ich auch bei allen Versuchspersonen, die an den Studien teilgenommen haben, sowie bei allen technischen Helfern; ohne diese Personen wäre diese Dissertationsschrift nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Danke Paul, dass du mir in dieser Lebensphase zur Seite gestanden bist und mich immer emotional unterstützt hast. Danke Oskar, dass du mir gezeigt hast was wirklich wichtig im Leben ist.

7 Anhang

Metzger, S., Poliakov, B. & Lautenbacher, S. (2019). Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity. *Journal of Pain Research*, 12, 1791-1801
DOI: 10.2147/JPR.S189011

Metzger, S., Poliakov, B. & Lautenbacher, S. (2019). Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity. *Journal of Pain Research*, 12, 1791-1801
[Corrigendum] DOI: 10.2147/JPR.S221053

Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research

Silvia Metzger
Bogomil Poliakov
Stefan Lautenbacher

Department of Physiological Psychology,
University of Bamberg, Bamberg,
Germany

Background: Anxiety has been associated with both increased and decreased pain perception. Rhudy and Meagher (2000) showed that pain sensitivity is enhanced by anxiety (anticipation of shocks), but diminished by fear (confrontation with shocks). A problem of this approach is the confounding of emotional and attentional effects: Administered shocks (fear induction) divert attention away from pain, which might account for lower pain in this condition. Moreover, heterogeneous findings in the past might be due to inter-individual differences in the proneness to react to anxiety and fear such as ones anxiety sensitivity (AS) level.

Objectives: Our aim was to clarify the association between anxiety, fear and pain. We used the NPU paradigm for inducing these emotions and recording pain sensitivity at once with one stimulus to prevent interference by distraction. We assumed that anxiety and fear affect pain differently. Moreover, we hypothesized that subjects with clinically relevant (high) AS (H-AS group) show enhanced pain perception in contrast to low AS subjects (L-AS group).

Method: Forty healthy subjects (female: N=20; age M=23.53 years) participated and H-AS or L-AS status was determined by clinically discriminating cut-off scores of the Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-III). Emotions were induced by the application of unpredictable (anxiety) and predictable (fear) electric stimuli. Pain ratings of electric stimuli were compared between the conditions. Startle reflex and anxiety ratings were recorded.

Results: Results showed no general effects of anxiety and fear on pain perception. However, anxiety enhanced pain sensitivity in H-AS subjects, whereas fear did not affect pain sensitivity. In L-AS subjects no effects on pain perception were found.

Conclusion: Results revealed that anxiety, not fear, enhanced pain perception but only in subjects with clinically relevant AS levels. This indicates that subclinical AS levels are sufficient to increase pain sensitivity, in uncertain situations.

Keywords: anxiety sensitivity index-3, enhanced pain sensitivity, attention effects, electric stimuli

Introduction

Studies have revealed no one-to-one relationship between the intensity of nociceptive stimuli and pain perception, rather, this relationship is modulated by various factors, psychological factors being among them.¹⁻⁵ A considerable focus lies on the investigation of the modulating effect of anxiety and fear on pain, because these emotions are playing a crucial role in the development and maintenance of chronic pain.⁶⁻⁸ Of course, anxiety and fear also seem to influence acute and experimental pain.^{1,9-12} Anxiety has been associated with both increased and decreased pain

Correspondence: Silvia Metzger
Physiological Psychology, Otto-Friedrich-
University of Bamberg, Markusplatz 3,
Bamberg D-96045, Germany
Tel +49 951 863 2249
Email silvia.metzger@uni-bamberg.de

perception.^{11,13,14} These controversial findings might be due to a missing differentiation between anxiety and fear in experimental studies, although anxiety and fear are two different psychological states.^{1,11,15–17} Fear arises as a direct response to an aversive stimulus, is accompanied by automatic arousal and activates the “fight or flight” response (eg, fight against or run away from a predator). To ensure the survival of the organism in the face of an acute threat, pain is inhibited (eg, the perception of painful injury might be suppressed to allow for fighting or taking flight). In contrast, anxiety is a longer lasting diffuse feeling related to the uncertain anticipation of threat and can lead to hypervigilance.^{17,18} Hypervigilance results in scanning of the environment and enhances sensitivity to painful events.^{19,20} There are several methods to induce anxiety and fear in experimental studies, for example, the presentation of emotional pictures or movie scenes.^{16,21} Furthermore, fear can be induced by a cue that was paired with aversive stimuli (eg, electric stimuli). Thereby, the cue made the electric stimuli predictable.^{22,23} Anxiety instead is often elicited by triggering the anticipation of unpredictable aversive stimuli.^{11,15,22,23}

The seminal study of Rhudy and Meagher (2000) showed that anxiety and fear have divergent effects on pain, whereby anxiety increases pain sensitivity (anxiety-induced hyperalgesia) and fear decreases it (fear-induced analgesia). Anxiety and fear were induced by the actual application (fear) or the mere announcement (anxiety) of electric shocks at the index finger of the dominant hand. Heat pain thresholds were assessed at the index finger of the other hand to identify the influence of anxiety and fear on pain. One concern within this approach is that emotion-inducing stimuli (electric shocks) - due to their salience - draw spatial attention away from the site of the application of painful stimuli (heat stimuli).^{24,25} Distraction itself can reduce pain perception without the involvement of emotions.^{9,26,27} Thus, a distraction effect might account for the lower pain sensitivity observed in the fear condition, where shocks were truly applied and not only announced as in the anxiety condition.¹¹

To resolve this methodological problem, a paradigm is required in which interference by distraction is ruled out. The “Neutral Predictable Unpredictable threat paradigm” (NPU paradigm),²² which is one of the gold standards to investigate anxiety and fear, might be a promising candidate. In the NPU paradigm, anxiety and fear are induced by the application of unpredictable (anxiety) and predictable (fear) electric stimuli. Startle reflex and anxiety

ratings are recorded to check for a successful anxiety and fear induction.²² The advantage of this paradigm is the possibility of using only one stimulus (electric stimuli) for inducing emotional states (anxiety and fear) and measuring pain sensitivity at the same time.

The major aim of our study was to investigate the influence of anxiety and fear on pain perception with the NPU paradigm. Additionally, we were interested in the influence of anxiety sensitivity (AS) on pain perception, in interaction with anxiety and fear, as heterogeneous findings in the past might be due to inter-individual differences in the proneness to react to anxiety and fear. Subjects with high AS tend to interpret bodily sensations (eg, an enhanced heart rate) as predicting harm and seem to be particularly vulnerable to unpredictable threat, which might lead to a heightened level of anxiety in uncertain situations.^{28–30} Studies have revealed that high AS which is a risk factor for the development of anxiety disorders also enhances acute pain and increases the likelihood for chronic pain.^{31–33} AS and pain perception may be mediated by other factors like state anxiety, fear of pain or pain catastrophizing.^{7,34–36}

We hypothesized that subjects perceive the painfulness of the electric stimuli differently in the anxiety condition as compared to the fear condition. Furthermore, we assumed that the effects of anxiety and fear on pain perception depend on the individual level of AS assessed by the Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-III).^{37,38} In our study, we used AS in a categorical fashion. Allan and colleagues (2014) showed that subjects with high AS (sum score>23) have an increased risk for the development of anxiety disorders, in contrast to subjects with low AS scores (sum score<23).³⁹ Therefore, we dichotomized our study cohort into two groups; a high AS (H-AS) group, that included subjects with an increased likelihood for developing clinically relevant anxiety states (sum score>23) and a low AS (L-AS) group containing subjects with low AS (sum score<23). We expected that subjects with clinically relevant AS (H-AS group) show enhanced pain perception in contrast to low AS subjects (L-AS group).

Methods

Subjects

Forty healthy, pain-free students (female: N=20) between the ages of 20 and 28 years (mean age: 23.53 years; SD=2.2) participated in this study. Participants were recruited by advertisements at the University of Bamberg and H-AS or L-AS status was determined by cut-off scores

of the ASI III.^{37,38} We used a student sample, because we know from previous studies that we find enough subjects for both groups (H-AS and L-AS) in this population. Prior to the experiment, which was carried out in a laboratory of the University of Bamberg, a phone interview was conducted to exclude participants with acute and chronic mental or physical diseases. On the experimental day, subjects were requested to refrain from drinking coffee and smokers were requested to stop smoking 1 hr before start of the experiment to prevent influences on arousal with consequences on anxiety, fear and pain. All subjects provided written informed consent and received monetary compensation for their participation or course credits (psychology students). The ethics committee of the University of Bamberg approved the experimental procedure.

Procedure

During the session, subjects were sitting in a comfortable chair in front of a computer display. After having given their informed consent, subjects were prepared for the experimental procedure. For the electrical stimulation, two electrodes were attached to the subjects' forearm. Additionally, for the startle reflex measurement, three electrodes were attached around the subjects' left eye (for details see paragraph "Startle reflex" below). For the electrical stimulation, individual levels of stimulation intensity were determined (between 1 mA and 5 mA) according to the protocol of Grillon and colleagues.²² The target value was an intensity of the electric stimuli which subjects perceived as "quite unpleasant" (for details see paragraph "Electric stimulation: apparatus and intensity" below). After that, subjects completed the German Version of the ASI-III.^{37,38} To elicit the startle reflex, we applied brief acoustic stimuli. For this purpose, subjects put on headphones (for details, see paragraph "Startle probes" below). Subsequently, the experiment started. An overview of the experimental procedure is shown in Figure 1.

Participants completed two blocks (block 1 and block 2) of the NPU paradigm. Each block consisted of three conditions: N (no electric stimuli), P (predictable electric stimuli, used to induce fear) and U (unpredictable electric stimuli, used to induce anxiety). The two blocks only differed regarding the sequence of the three conditions (sequence in block 1: P, N, U; sequence in block 2: U, N, P). There was a 5-min break between both blocks. As high as 50% of the subjects started with block 1 and 50% started with block 2 to control for order effects. After each condition, subjects rated their perceived anxiety. Additionally, they rated painfulness,

intensity and threat of the electric stimuli after condition P and U by the use of a numerical rating scale. The whole NPU paradigm lasted about 50 mins (without preparation and without completing the questionnaire).

Anxiety and fear induction

In each condition of the NPU paradigm,²² a specific visual cue (P: red square, N: green circle, U: blue triangle) was repeatedly presented for 8 s with an inter-stimulus interval (ISI) between 30 and 35 s. In the condition P, electric stimuli were administered only in the presence, but not in the absence of the visual cue (predictable condition). In the condition N, no electric stimuli were delivered (safe condition). In the condition U, electric stimuli were possible at any time, ie, both in the presence and the absence of the visual cue (unpredictable condition). This results in two options for each condition: cue present (P_{cue} , N_{cue} , U_{cue}) or cue absent (P_{nocue} , N_{nocue} , U_{nocue}). An instruction on the computer screen informed subjects about the present condition (in condition P "shock only during red square", in condition N "no shock" and in condition U "shock at any time").

To check whether emotional responses were successfully induced, the startle (blink) reflex, which is an automatic reaction to sudden aversive events like loud tones^{23,40} was measured and anxiety ratings were recorded in each condition. It has consistently been shown that threatening stimuli potentiate the amplitude of the blink reflex.^{22,23,40,41} A successful induction of anxiety and fear can be inferred from a specific pattern in startle amplitudes within and across conditions. Typically, in the condition P, mean startle amplitudes are higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$), representing the "fear-potentiated startle". Mean startle amplitudes during the absence of the cue in the condition U are higher than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$), representing the "anxiety-potentiated startle". For anxiety ratings, the same pattern is expected.^{22,23}

Electric stimulation: apparatus and intensity

After the skin abrasion, two 4-mm stimulating electrodes (Ag/AgCl) were attached with a distance of 3 cm from each other at the midline of the volar central forearm of the non-dominant hand. A constant-current stimulator (Pulsar 6i) delivered the electric stimuli, which were trains of 50 square wave pulses with a total duration of 246 ms. Each pulse had a duration of 1 ms with an interval of 4 ms between pulses. Electric pulses are shown in Figure 2. To make the NPU paradigm usable in a pain experiment, it was necessary to

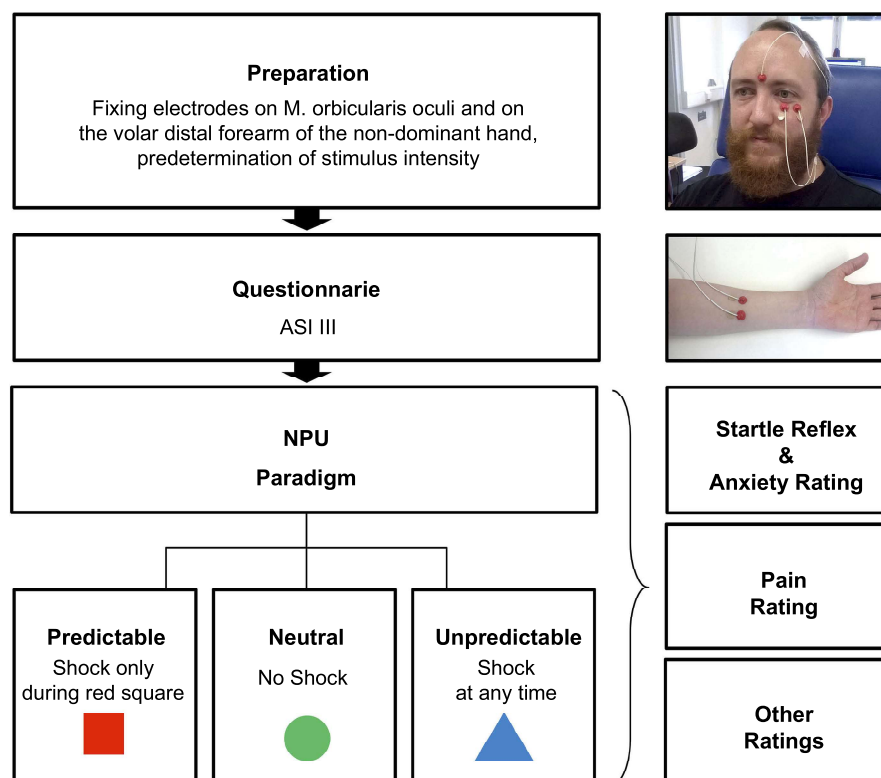


Figure 1 Overview of the experimental procedure.

Abbreviations: NPU paradigm, neutral predictable unpredictable threat paradigm; ASI III, Anxiety Sensitivity Index-3.

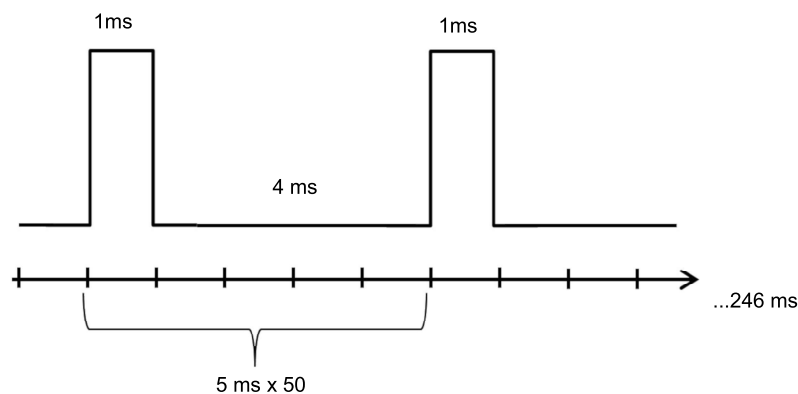


Figure 2 One single square pulse.

Abbreviation: ms, milliseconds.

record responses to a sufficient number of pain stimuli. Therefore, we increased the number of the electric stimuli from 2 to 3 in condition P and U and prolonged each condition (original NPU: 120 s per condition; adapted NPU: 360 s per condition). In condition P, all stimuli were delivered in the presence of the cue (P_{cue}). In condition U, one electric stimulus was administered in the presence of the cue (U_{cue}) and two stimuli in the absence of the cue (U_{nocue}).

Prior to the start of the NPU protocol, the individual level of stimulation intensity was determined in order to tailor stimulation to the subject's pain sensitivity. Subjects were asked to verbally rate each electric stimulus on a 5-point numerical rating scale ("1 - barely noticeable", "2 - clearly noticeable but not unpleasant", "3 - barely unpleasant", "4 - quite unpleasant" to "5 - very unpleasant"). The first electric stimulus was delivered with an intensity of 0.5

mA. Intensity was increased in steps of 0.5 mA until subjects rated the electric stimulus with “4 - quite unpleasant” or until the maximum of 5 mA was reached. This procedure was repeated one more time, resulting in two runs. Later in the NPU paradigm, we used the intensity corresponding to a rating of “4 - quite unpleasant” in the second run.

Startle probes

To elicit the startle reflex, we presented short noise bursts (white noise, 105 db, 50 ms) binaurally over headphones above constant noise (68 db) for background masking. Eighteen noise bursts (startle probes) were presented in each condition (P, N and U). Presentation occurred with an inter-stimulus interval (ISI) ranging randomly from 19 to 21 s, with no tones during rating periods (after each condition). Nine startle probes were administered in the presence (P_{cue} , N_{cue} , U_{cue}) and nine in the absence of the visual cue (P_{nocue} , N_{nocue} , U_{nocue}). The electric stimuli and the startle probes were never presented simultaneously.

Each block (block 1 and block 2) was preceded by a startle habituation phase. The habituation phase consisted of nine acoustic startle stimuli at the beginning of block 1 and of four acoustic startle stimuli at the beginning of block 2. The startle reflex shows a strong habituation especially within the first few trials.²² This procedure prevented the occurrence of habituation during the test phase, which might influence the results. Overall, there were 121 startle probes (18 per condition resulting in 54 per block, 108 overall for the two blocks and 13 for saturation of habituation).

Manipulation check

Startle reflex

The startle reflex was measured by recording surface EMG activity from the M. orbicularis oculi beneath the left eye (recording device: SIGMA Plpro/Type Databox DB 36; SIGMA Medizin-Technik GmbH, Gelenau, Germany). Two 4 mm recording electrodes (Ag/AgCl) were placed on the skin surface overlaying the orbicularis oculi muscle. A signal ground electrode was attached at the forehead. The recording bandwidth of the EMG signal was between 0.2 Hz and 300 Hz; input resistance was above 20 mΩ. The signal was sampled at a rate of 512 Hz. To allow for event-related analysis of signals, triggers were automatically set to mark the onset of the startle noise. After recording, data were analyzed offline with “Vision Analyzer” (Brain Products, Munich, Germany). Analysis

included filtering of the signal (50 Hz notch filter, 20 Hz high-pass filter and 256 Hz low-pass filter) as well as rectifying and integrating the signal. This integration procedure was executed over a time interval from 0 to 250 ms after noise burst onset. Responses without peaks between 30 and 100 ms after burst onset were excluded. Furthermore, trials with responses that did not fit the typical shape of a startle response were not considered for further analysis. Startle amplitudes were defined as voltage difference between the average baseline and voltage peak within a time frame of 30–100 ms after startle noise onset. Our measures and analyses were based on recommendations by Blumenthal et al⁴² and were successfully applied in several previous studies.^{43–45} Mean values of startle amplitudes were calculated for each condition in the presence and the absence of cues (P_{cue} , P_{nocue} , N_{cue} , N_{nocue} , U_{cue} , U_{nocue}).

Anxiety ratings

After each condition (P, N and U), subjects rated their anxiety in the presence and in the absence of the cue on a 10-point numerical rating scale, ranging from “1 - not anxious” to “10 - extremely anxious”.

Pain perception

Painfulness of electric stimuli

After the conditions P and U, subjects rated the painfulness of the electric stimuli on a 10-point numerical rating scale, ranging from “1 - not at all painful” to “10 - very painful”.

Other ratings

Intensity of electric stimuli

After the conditions P and U, subjects rated the intensity of the electric stimuli on a 10-point numerical rating scale, ranging from “1 - very mild” to “10 - high”.

Threat of electric stimuli

After the conditions P and U, subjects rated the threat of the electric stimuli on a 10-point numerical rating scale, ranging from “1 - low” to “10 - high”.

Assessment of anxiety sensitivity

Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI III)

The ASI III^{37,38} was developed to measure the sensitivity for anxiety symptoms related to normal signs of sympathetic activation like a fast heart rate, trembling or cold hands. People with high scores in ASI III^{37,38} tend to interpret these symptoms as threatening. The questionnaire

contains 18 items and is divided into 3 subscales: physical concerns, cognitive concerns and social concerns. Items are rated on a 5-point numerical rating scale, ranging from “0 - disagree” to “4 - agree”. For further analyses, we used the combined sum score (range 0–72). Allan and colleagues (2014) showed that subjects with high AS (sum score >23) have an increased risk for the development of anxiety disorders in contrast to subjects with lower AS scores (sum score <23).³⁹ Therefore, we dichotomized our study cohort into a high AS (H-AS) group, that included subjects with clinically relevant anxiety scores (sum score >23) and a low AS (L-AS) group containing subjects with low AS (sum score <23). The ASI III^{37,38} showed good internal consistency (Cronbach's $\alpha=0.86$).

Statistical analyses

Two participants were excluded from further data analyses because their startle amplitudes deviated from the sample means by more than 2 SD. Therefore, all analyses were calculated with $N=38$.

As manipulation check, we compared startle amplitudes and subjective anxiety ratings across conditions and cues by using a 3 (condition: P, N, U) \times 2 (cue: presence or absence of the cue) repeated measures ANOVA and post-hoc paired-*t*-tests.

In order to test the differential effects of anxiety and fear on pain, we calculated paired sample *t*-tests and compared pain ratings of the electric stimuli between anxiety (condition U) and fear (condition P). Furthermore, in order to explore the influence of the level of AS on pain ratings in the P and U conditions, we computed a repeated measures ANOVA with AS group (H-AS/L-AS) as between-subject factor, and condition (P, U) as within-subject factor. As necessary, we used post-hoc independent *t*-tests with AS group (H-AS/L-AS) as grouping variable.

Additionally, we used paired sample *t*-tests to compare the other ratings of the electric stimuli (intensity and threat of electric stimuli) between anxiety (condition U) and fear (condition P). To investigate the influence of AS on threat and intensity ratings in the P and U conditions, we computed two further repeated measures ANOVAs with AS group (H-AS/L-AS) as between-subject factor and condition (P, U) as within-subject factor.

We calculated difference scores between the conditions P_{cue} and P_{nocue} and between the conditions U_{nocue} and N_{nocue} for both anxiety ratings and startle amplitude to obtain indicators for the size of fear responses/fear-potentiated startle

($P_{cue} - P_{nocue}$) and anxiety responses/anxiety-potentiated startle ($U_{nocue} - N_{nocue}$). We compared fear responses/fear-potentiated startle and anxiety responses/anxiety-potentiated startle between H-AS and L-AS subjects by paired sample *t*-tests.

Because ratings and startle amplitudes were not normally distributed, data were square root transformed. When the assumption of sphericity was nevertheless violated, Greenhouse-Geisser correction was used. For *F*-tests, partial eta squared (η^2) (0.01: small effect; 0.06: medium effect; 0.14: large effect) is reported as an estimate of effect size. Significance level was set $\alpha=5\%$. According to our hypothesis, we investigated the influence of AS on pain ratings with one-tailed tests, whereas all other analyses were calculated two-tailed. To analyze data SPSS was used (IBM SPSS Statistics Version 22.0, Armonk, NY: IBM Corp).

Results

Sample characteristic

We analyzed data of 38 participants (19 female). Mean age of the whole sample was 23.63 years ($SD=2.16$) (female: $M=23.84$, $SD=1.86$; male: $M=23.42$, $SD=2.46$). Mean value of the ASI III^{37,38} sum score was 25.74 ($SD=12.00$), which means that the majority of our sample was relatively high anxiety sensitive.³⁹ After generating groups with low and high AS subjects by using the cut-off scores of Allan,³⁹ the mean score for L-AS subjects ($n=17$) was 15.00 ($SD=5.65$) and the mean score for H-AS subjects ($n=21$) was 34.43 ($SD=7.98$).

Manipulation check

Startle amplitudes

Results showed that anxiety and fear were successfully induced, considering the following criteria (see Figure 3A). In the condition P, mean startle amplitudes should be higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$), representing the “fear-potentiated startle”. Mean startle amplitudes during the absence of the cue in the condition U should be higher than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$), representing the “anxiety-potentiated startle”. We found a main effect of condition (P, N, and U) ($F(1.73,63.96)=19.39$, $p<0.001$, $\eta^2=0.34$) on the startle amplitude, a main effect of cue (presence or absence of the cue) ($F(1,37)=50.04$, $p<0.001$, $\eta^2=0.58$) and a two-way interaction of condition and cue ($F(1.62,59.86)=15.31$, $p<0.001$,

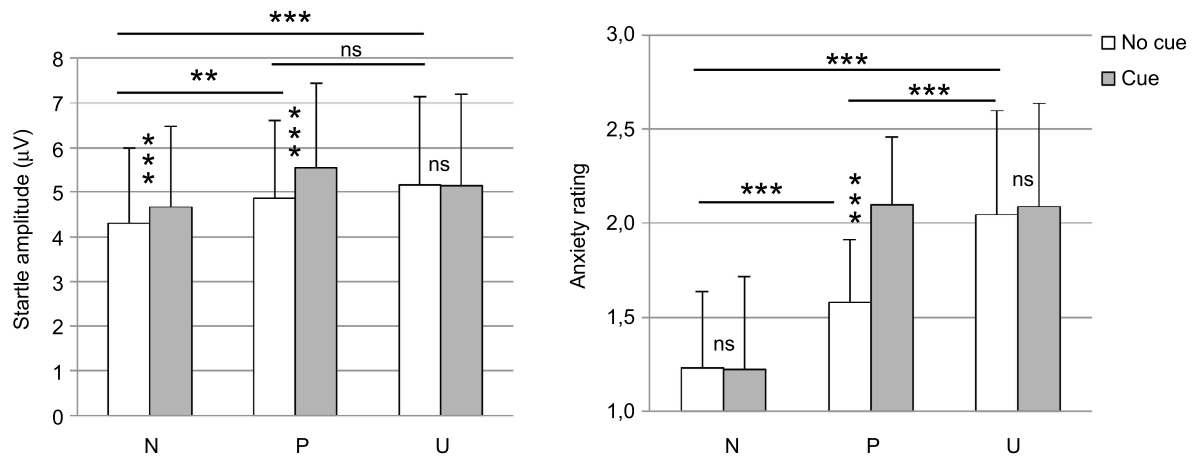


Figure 3 (A-B) Mean of startle reflex amplitudes (left) and anxiety ratings (right) in the three conditions N, P, U; *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; bars represent standard deviation; data were square root transformed.

Abbreviations: N, neutral; P, predictable; U, unpredictable; ns, not significant.

$\eta^2=0.29$). Post hoc t -tests confirmed that both fear-potentiated startle ($P_{\text{cue}} > P_{\text{nocue}}$; $t(37)=5.78$, $p < 0.001$) and anxiety-potentiated startle ($U_{\text{nocue}} > N_{\text{nocue}}$; $t(37)=6.58$, $p < 0.001$) could be observed.

Anxiety ratings

Similarly to the startle reflex, subjective anxiety ratings also indicated that anxiety and fear were successfully induced, considering the following criteria (see Figure 3B). In the condition P, anxiety ratings should be higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{\text{cue}} > P_{\text{nocue}}$), representing the “fear response”. Anxiety ratings during the absence of the cue in the condition U should be higher than during the condition N ($U_{\text{nocue}} > N_{\text{nocue}}$), representing the “anxiety response”. We found a main effect of condition (P, N and U) ($F(1.32, 48.84)=88.71$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.71$), a main effect of cue (presence or absence of the cue) ($F(1, 37)=58.06$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.61$) and a significant two-way interaction of condition and cue ($F(1.62, 59.98)=51.36$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.58$). Post hoc t -tests confirmed both fear ($P_{\text{cue}} > P_{\text{nocue}}$; $t(37)=8.83$, $p < 0.001$) and anxiety ($U_{\text{nocue}} > N_{\text{nocue}}$; $t(37)=9.35$, $p < 0.001$).

Effects of anxiety and fear on pain Painfulness of electric stimuli

Although we successfully induced anxiety and fear, results revealed that subjects did not perceive the painfulness of the electric stimuli as different between the anxiety condition (condition U) ($M=1.86$; $SD=0.52$) and the fear condition (condition P) ($M=1.80$; $SD=0.49$); ($t(37)=1.71$, $p=0.1$).

Effects of anxiety and fear on other ratings

Additionally, we did not find differences in the perception of the intensity of the electric stimuli between the anxiety condition (condition U) ($M=2.04$; $SD=0.42$) and the fear condition (condition P) ($M=2.02$; $SD=0.37$); ($t(37)=0.76$, $p=0.45$). Moreover, there were no differences in the perceived threat of the electric stimuli between the anxiety condition (condition U) ($M=1.89$; $SD=0.6$) and the fear condition (condition P) ($M=1.84$; $SD=0.54$); ($t(37)=1.41$, $p=0.17$).

Influence of anxiety sensitivity (ASI III)

Direct and moderating influences of ASI III on pain perception

The repeated measures ANOVA yielded a significant main effect of the group level of AS on pain perception ($F(1, 36)=2.89$, $p=0.049$, $\eta^2=0.07$) and a significant interaction between group level of AS and condition (P and U) ($F(1, 36)=3.3$, $p=0.04$, $\eta^2=0.08$). Further, one-tailed t -tests showed that H-AS subjects provided higher pain ratings compared to the L-AS subjects in the anxiety condition (condition U) (H-AS: $M=2.0$, $SD=0.52$; L-AS: $M=1.68$, $SD=0.48$; $t(36)=1.97$, $p=0.03$). In the fear condition (condition P), H-AS and L-AS subjects did not significantly differ in their pain sensitivity (H-AS: $M=1.9$, $SD=0.5$; L-AS: $M=1.68$, $SD=0.45$; $t(36)=1.35$, $p=0.09$). Interestingly, H-AS subjects were more pain sensitive in the anxiety condition (condition U) than in the fear condition (condition P) (U: $M=2.0$, $SD=0.52$; P: $M=1.9$, $SD=0.5$; $t(20)=2.5$, $p=0.01$). In contrast, L-AS subjects did not differ in their pain perception between the anxiety (condition U)

and the fear condition (condition P) (U: $M=1.68$, $SD=0.48$; P: $M=1.68$, $SD=0.45$; $t(16)=-0.174$, $p=0.43$). Results show that H-AS subjects were significantly more pain sensitive to the electric stimuli than L-AS subjects, but only in the anxiety condition (condition U) and not in the fear condition (condition P), which agrees with our hypotheses (see Figure 4). Thus, AS appeared to moderate the effect of anxiety and fear on pain perception.

Influence of ASI III on other ratings of electrostimulation

The repeated measures ANOVA yielded no significant main effect of the group level of AS on the intensity ratings of the electric stimuli ($F(1,36)=1.4$; $p=0.24$, $\eta^2=0.04$; condition U: H-AS: $M=2.12$, $SD=0.43$; L-AS: $M=1.93$, $SD=0.39$; condition P: H-AS: $M=2.06$, $SD=0.41$; L-AS: $M=1.96$, $SD=0.32$) or the threat ratings of the electric stimuli ($F(1,36)=2.4$; $p=0.13$, $\eta^2=0.06$; condition U: H-AS: $M=2.03$, $SD=0.56$; L-AS: $M=1.71$, $SD=0.6$; condition P: H-AS: $M=1.94$, $SD=0.55$; L-AS: $M=1.71$, $SD=0.51$). Moreover, there were no significant interactions between group level of AS and condition (P and U) for both intensity ratings ($F(1,36)=3.68$; $p=0.06$, $\eta^2=0.09$) and threat ratings ($F(1,36)=1.85$; $p=0.18$, $\eta^2=0.05$).

Influence of ASI III on startle reflex and anxiety ratings

In order to obtain indicators for the size of fear-potentiated startle/fear response ($P_{cue} - P_{nocue}$) and anxiety potentiated startle/anxiety response ($U_{nocue} - N_{nocue}$), we calculated difference scores between the conditions P_{cue} and P_{nocue} and between the conditions U_{nocue} and N_{nocue} for both ratings and startle amplitudes and compared these scores between H-AS and L-AS by using independent t -tests. Results showed that H-

AS subjects and L-AS subjects did not significantly differ in anxiety-potentiated startle (H-AS: diff-score= 0.69 , $SD=0.61$; L-AS: diff-score= 1.05 , $SD=0.96$; $t(36)=1.43$, $p=0.16$), anxiety response (H-AS: diff-score= 0.93 , $SD=0.39$; L-AS: diff-score= 0.67 , $SD=0.66$; $t(36)=1.51$, $p=0.14$), fear-potentiated startle (H-AS: diff-score= 0.52 , $SD=0.71$; L-AS: diff-score= 0.86 , $SD=0.71$; $t(36)=1.46$, $p=0.15$) or fear responses (H-AS: diff-score= 0.54 , $SD=0.22$; L-AS: diff-score= 0.49 , $SD=0.49$; $t(36)=0.39$, $p=0.7$).

Discussion

In this study, we investigated the effects of anxiety and fear on pain perception with the NPU paradigm. Considering former studies, we assumed that subjects perceive the painfulness of electric stimuli differently in dependence of anxiety or fear.^{11,14} Although we successfully induced anxiety and fear as confirmed by startle responses and subjective ratings, we did not observe differences in pain perception between both conditions.

In addition, we examined the moderating influence of AS (as measured by the ASI III) on pain perception in relation to induced anxiety and fear. We assumed that H-AS subjects are more pain sensitive than L-AS subjects. Our results support this hypothesis. H-AS subjects showed enhanced pain sensitivity in contrast to L-AS subjects, but only in the anxiety condition. Interestingly, pain sensitivity differed between the anxiety and the fear condition only in HAS subjects. This means that anxiety enhanced pain perception in HAS subjects, whereas fear did not affect pain sensitivity at all. Previous studies indicated that high AS is generally associated with enhanced pain perception.^{31,32,35} Our results suggest that this association is not perfectly general but rather depends on the emotional predictability of the situation.

However, it is surprising that H-AS subjects did not show significantly enhanced anxiety-responses or enhanced anxiety-potentiated startle, although they showed increased pain sensitivity in the anxiety condition. These results appear contradictory and should be clarified in further studies.

We think that with the NPU paradigm, which is originally a tool in anxiety and fear research, we found a possibility for investigating the association between anxiety, fear and pain without the confounding problem of attentional distraction from the pain stimulus by an emotion-inducing second stimulus, which is a major methodological step forward in this domain of pain research. Our results showed that the adaptation of the NPU paradigm as regards the number of electric stimuli, which was necessary to study anxiety and fear effects

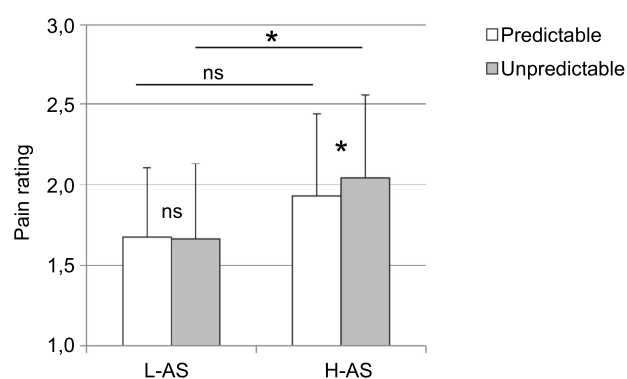


Figure 4 Mean ratings of the painfulness of the electric stimuli in the conditions P and U compared between low anxiety sensitive subjects (L-AS) and high anxiety sensitive subjects (H-AS); * $p<0.05$; bars represent standard deviation; data were square root transformed.

Abbreviation: ns, not significant.

on pain perception, did not negatively affect its efficiency. Specifically, results revealed that anxiety and fear were still successfully induced in our study. Therefore, we think that the adapted NPU paradigm is a useful tool for further studies on the effects of anxiety and fear on pain perception. For example, it might be interesting to use the NPU paradigm to investigate the effects of anxiety and fear on endogenous pain inhibition.

However, it should be mentioned that in conditioning paradigms the general assumption comprises that the strength of the unconditioned stimulus (UCS), which is here both, the anxiety and fear-inducing stimulus and the pain stimulus, is inter-individually stable. Our findings are questioning this prerequisite. It appeared that inter-individual differences in anxiety sensitivity might affect pain sensitivity, which in turn could have influenced the strength of the UCS so that conditioning effects might have varied between subjects. However, this limitation is inherent to all paradigms using conditioning and should not be over-interpreted for the present case.

Our study showed that anxiety but not fear enhanced pain perception in individuals with clinically relevant AS. In other words, the effect of anxiety and fear on pain perception is not ubiquitous but depends on a certain individual vulnerability. Subjects having the predisposition to show exaggerated anxiety sensitivity were more sensitive to pain when they were in uncertain situations. Because of their predisposition to be more responsive to unpredictable threat, H-AS individuals might be especially likely to experience enhanced pain in anxiety-inducing situations. Given that this is a stable response-bias, H-AS persons might be especially prone to develop chronic pain, which is in line with further studies.^{32,35,46}

Therefore, in clinical context, it might be worth identifying subjects with high AS to offer them anxiety-sensitivity reducing interventions additionally to the pain treatment. Studies have shown the efficacy of cognitive behavioral therapy to reduce AS.^{47,48} Especially a combination of psychoeducation and interpretation bias modification intervention, more precisely the modification of misinterpretations related to bodily sensations, seems to be successful.⁴⁸ The modification intervention might help high AS subjects to deal with pain in situations with uncertain outcome. This could reduce acute pain and even prevent on the long run the development of chronic pain.

However, offering anxiety-sensitivity reducing interventions only to subjects, which profit from it (subjects with clinically relevant AS), saves resources and money in the health system.

Limitations

There are also some limitations worth mentioning.

First, in our study electric stimuli were not rated trial-by-trial but retrospectively after each condition. One could possibly argue that this procedure might cause potential memory bias. However, we suppose that it is manageable to retrospectively average three perceptual experiences (three electric stimuli) over six minutes. For note, this method entails the advantage that the induced emotional state was not repeatedly interrupted by asking for ratings after each electric stimulus.

Another noteworthy aspect is that we used electric stimuli, which subjects pre-selected as “unpleasant”. Later, subjects were asked to rate the “painfulness” of the electric stimuli. With this pre-selection procedure, we stayed as close as possible to the original NPU paradigm, which enhanced the validity of our experiment as anxiety and fear study. We assume that this change in required perceptual quality is not problematic, given that there is a strong association between unpleasantness and painfulness.⁴⁹

Finally, the low age range of our sample should be noted (subjects only ranged between 20 and 30 years of age). We selected a student sample, thus limiting the age range, because we expected to find sufficiently high AS subjects only in this population, as in our previous studies. Our small sample might also be a limitation, wherefore for future studies, it is recommended to collect data in larger samples with a broader age range in order to enhance external validity.

Conclusion

Our results have revealed that effects of anxiety on pain perception were moderated by anxiety sensitivity; more precisely, anxiety increases pain in H-AS but not in L-AS individuals. This suggests that the effect of anxiety on pain is not ubiquitous but depends on a certain individual emotional vulnerability. Moreover, we found no evidence for pain-modulating effects of fear. The NPU paradigm proved to be a suitable tool to study anxiety and fear effects on pain processing.

Ethics approval and informed consent

The protocol of the studies will follow the ethical principles for research involving human subjects given in the World Medical Association’s Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The person in Figure 1 has provided written informed consent for the image to be published.

Data sharing statement

Data are shared. 10.6084/m9.figshare.7140053

Acknowledgments

This study was supported by a research grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (La 685/13-1).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47(3):987–994. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.059
- Bobey MJ, Davidson PO. Psychological factors affecting pain tolerance. *J Psychosom Res*. 1970;14(4):371–376. doi:10.1016/0022-3999(70)90003-6
- Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Associations between psychosocial factors and pain intensity, physical functioning, and psychological functioning in patients with chronic pain. A cross-cultural comparison. *Clin J Pain*. 2014;30(8):713–723. doi:10.1097/AJP.000000000000027
- Macfarlane TV, Kincey J, Worthington HV. The association between psychological factors and oro-facial pain. A community-based study. *Eur J Pain*. 2002;6(6):427–434. doi:10.1016/S1090-3801(02)00045-9
- Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*. 2002;27(5):E109–E120. doi:10.1097/00007632-200203010-00017
- Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*. 2007;30(1):77–94. doi:10.1007/s10865-006-9085-0
- Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317–332. doi:10.1016/S0304-3959(99)00242-0
- Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D. Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Exp Brain Res*. 2008;186(1):79–85. doi:10.1007/s00221-007-1206-7
- Rainville P, Bao QVH, Chretien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain*. 2005;118(3):306–318. doi:10.1016/j.pain.2005.08.022
- Malow RM. The effects of induced anxiety on pain perception: A signal detection analysis. *Pain*. 1981;11(3):397–405. doi:10.1016/0304-3959(81)90639-4
- Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*. 2000;84:65–75. doi:10.1016/S0304-3959(99)00183-9
- Tang J, Gibson SJ. A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain*. 2005;6(9):612–619. doi:10.1016/j.jpain.2005.03.009
- Rhudy JL, Meagher MW. Negative affect. Effects on an evaluative measure of human pain. *Pain*. 2003;104(3):617–626. doi:10.1016/S0304-3959(03)00119-2
- Al Absi M, Rokke PD. Can anxiety help us tolerate pain? *Pain*. 1991;46:43–51. doi:10.1016/0304-3959(91)90032-S
- Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry*. 1998;44(12):1239–1247. doi:10.1016/S0006-3223(98)00288-1
- Wied MD, Verbaten MN. Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain*. 2001;90(1):163–172. doi:10.1016/S0304-3959(00)00400-0
- Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans. Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):105–135. doi:10.1038/npp.2009.109
- Rhudy JL, Meagher MW. The role of emotion in pain modulation. *Curr Opin Psychiatry*. 2001;14(3):241–245. doi:10.1097/00001504-200105000-00012
- Crombez G, Eccleston C, van Den Broeck A, Goubert L, van Houdenhove B. Hypervigilance to pain in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2004;20(2):98–102. doi:10.1097/00002508-200403000-00006
- Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, et al. Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain. Its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain*. 2009;25(2):92–100. doi:10.1097/AJP.0b013e3181850dce
- Meagher MW, Arnau RC, Rhudy JL. Pain and emotion. Effects of affective picture modulation. *Psychosom Med*. 2001;63(1):79–90. doi:10.1097/00006842-200101000-00010
- Schmitz A, Grillon C. Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nat Protoc*. 2012;7(3):527–532. doi:10.1038/nprot.2012.001
- Grillon C, Davis M. Fear-potentiated startle conditioning in humans. Explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*. 1997;34(4):451–458. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02389.x
- Brosch T, Scherer KR, Grandjean D, Sander D. The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13786. doi:10.4414/smw.2013.13786
- Yiend J. The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cogn Emot*. 2010;24(1):3–47. doi:10.1080/02699930903205698
- Sloan P, Hollins M. Attention and pain: are auditory distractors special? *Exp Brain Res*. 2017;235(5):1593–1602. doi:10.1007/s00221-017-4903-x
- Kenntner-Mabiala R, Weyers P, Pauli P. Independent effects of emotion and attention on sensory and affective pain perception. *Cogn Emot*. 2007;21(8):1615–1629. doi:10.1080/02699930701252249
- Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*. 1986;24(1):1–8. doi:10.1016/0005-7967(86)90143-9
- Carleton RN, Sharpe D, Asmundson GJG. Anxiety sensitivity and intolerance of uncertainty. Requisites of the fundamental fears? *Behav Res Ther*. 2007;45(10):2307–2316. doi:10.1016/j.brat.2007.04.006
- Nelson BD, Hodges A, Hajcak G, Shankman SA. Anxiety sensitivity and the anticipation of predictable and unpredictable threat. Evidence from the startle response and event-related potentials. *J Anxiety Disord*. 2015;33:62–71. doi:10.1016/j.janxdis.2015.05.003
- Stewart SH, Asmundson GJG. Anxiety sensitivity and its impact on pain experiences and conditions. A state of the art. *Cogn Behav Ther*. 2006;35(4):185–188. doi:10.1080/16506070601090457
- Asmundson GJG. Anxiety sensitivity and chronic pain. Empirical findings, clinical implications, and future directions. In: Taylor S, editor. *Anxiety Sensitivity: Theory, Research, and Treatment of the Fear of Anxiety*. Mahwah N.J.: L. Erlbaum Associates; 1999:269–286.
- Tegethoff M, Belardi A, Stalujanis E, Meinschmidt G. Comorbidity of mental disorders and chronic pain: chronology of onset in adolescents of a national representative cohort. *J Pain*. 2015;16(10):1054–1064. doi:10.1016/j.jpain.2015.06.009
- Schmidt NB, Cook JH. Effects of anxiety sensitivity on anxiety and pain during a cold pressor challenge in patients with panic disorder. *Behav Res Ther*. 1999;37(4):313–323. doi:10.1016/S0005-7967(98)00139-9

35. Keogh E, Cochrane M. Anxiety sensitivity, cognitive biases, and the experience of pain. *J Pain*. 2002;3(4):320–329. doi:10.1054/jpai.2002.125182
36. Keogh E, Asmundson GJ. Negative affectivity, catastrophizing, and anxiety sensitivity. In Asmundson GJ, Vlaeyen JWS, Combez G, editors. *Understanding and Treating Fear of Pain*. Oxford, England: Oxford University Press; 2004:99–115.
37. Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess*. 2007;19(2):176–188. doi:10.1037/1040-3590.19.2.176
38. Kemper CJ, Ziegler M, Taylor S. Überprüfung der psychometrischen Qualität der deutschen Version des Angstsensitivitätsindex-3. *Diagnostica*. 2009;55(4):223–233. doi:10.1026/0012-1924.55.4.223
39. Allan NP, Raines AM, Capron DW, Norr AM, Zvolensky MJ, Schmidt NB. Identification of anxiety sensitivity classes and clinical cut-scores in a sample of adult smokers. Results from a factor mixture model. *J Anxiety Disord*. 2014;28(7):696–703. doi:10.1016/j.janxdis.2014.07.006
40. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*. 1990;97(3):377–395. doi:10.1037/0033-295X.97.3.377
41. Grillon C, Baas J. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1557–1579. doi:10.1016/S1388-2457(03)00202-5
42. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. Committee report: guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*. 2005;42(1):1–15. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x
43. Horn-Hofmann C, Priebe JA, Schaller J, Görlitz R, Lautenbacher S. Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Exp Brain Res*. 2016;234:3649–3658. doi:10.1007/s00221-016-4763-9
44. Horn C, Blischke Y, Kunz M, Lautenbacher S. Does pain necessarily have an affective component? Negative evidence from blink reflex experiments. *Pain Res Manag*. 2012;17(1):15–24.
45. Horn-Hofmann C, Lautenbacher S. Modulation of the startle reflex by heat pain: does threat play a role? *Eur J Pain*. 2015;19(2):216–224. doi:10.1002/ejp.539
46. Asmundson GJG, Wright KD, Hadjistavropoulos HD. Anxiety sensitivity and disabling chronic health conditions. State of the art and future directions. *Scand J Behav Ther*. 2000;29(3–4):100–117. doi:10.1080/028457100300049719
47. Smits JA, Berry AC, Tart CD, Powers MB. The efficacy of cognitive behavioral interventions for reducing anxiety sensitivity: a meta analytic review. *Behav Res Ther*. 2008;46(9):10471054. doi:10.1016/j.brat.2008.06.01048
48. Capron DW, Norr AM, Allan NP, Schmidt NB. Combined “top-down” and “bottom-up” intervention for anxiety sensitivity: pilot randomized trial testing the additive effect of interpretation bias modification. *J Psychiatr Res*. 2017;85:75–82. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.11.003
49. Price D, Harkins S. The affective-motivational dimension of pain A two-stage model. *APS J*. 1992;1(4):229–239. doi:10.1016/1058-9139(92)90054-G

Journal of Pain Research

Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication. The manuscript

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

Dovepress

management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: the role of anxiety sensitivity [Corrigendum]

Metzger S, Poliakov B, Lautenbacher S. *J Pain Res.* 2019;12:1791–1801.

On page 1791, in the abstract conclusion section the sentence “This indicates that subclinical AS levels are suffi-

cient to increase pain sensitivity, in uncertain situations.” should read “This indicates that clinically relevant AS levels are sufficient to increase pain sensitivity, in uncertain situations.”

Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication. The manuscript

management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>



Metzger, S., Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2023). Counterirritation by Pain Inhibits Responses to and Perception of Aversive Loud Tones. *Perceptual and motor skills*, 130(5), 1801-1818
DOI: 10.1177/00315125231183604



Original Manuscript

Counterirritation by Pain Inhibits Responses to and Perception of Aversive Loud Tones

Perceptual and Motor Skills

2023, Vol. 0(0) 1–18

© The Author(s) 2023



Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/00315125231183604

journals.sagepub.com/home/pms



Silvia Metzger¹, Claudia Horn-Hofmann¹, and
Stefan Lautenbacher¹ 

Abstract

The application of a noxious stimulus reduces the perception of other noxious stimuli, which can be assessed by an experimental method called “counterirritation.” The question arises whether this type of inhibition also affects the processing of other aversive (but not nociceptive) stimuli, such as loud tones. If aversiveness or, in other words, negative emotional valence qualifies a stimulus to be affected by counterirritation, the general emotional context may also play a role in modulating counterirritation effects. We involved 63 participants in this study (M age = 38.8, SD = 10.5 years; 33 males, 30 females). We tried to counterirritate their perceptual and startle reactions to aversively loud tones (105 db) by immersing the hand into a painful hot water bath (46°C) in two emotional valence conditions (i.e., a neutral and a negative valence block in which we showed either neutral pictures or pictures of burn wounds). We assessed Inhibition by loudness ratings and startle reflex amplitudes. Counterirritation significantly reduced both loudness ratings and startle reflex amplitudes. The emotional context manipulation did not affect this clear inhibitory effect, showing that counterirritation by a noxious stimulus affects aversive sensations not induced by nociceptive stimuli. Thus, the assumption that “pain inhibits pain” should be widened to “pain inhibits the processing of aversive stimuli.” This broadened understanding of counterirritation leads to a questioning of the postulate of clear pain specificity in

¹Department of Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Bamberg, Germany

Corresponding Author:

Stefan Lautenbacher, Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Markusplatz 3, D-96047, Bamberg 96051, Germany.

Email: stefan.lautenbacher@uni-bamberg.de

paradigms like “conditioned pain modulation” (CPM) or “diffuse noxious inhibitory controls” (DNIC).

Keywords

counterirritation, pain inhibition, pain specificity, aversiveness, unpleasantness

Introduction

The investigation of pain inhibition has gained a recent boost in interest because (a) pain inhibition has seemed to qualify as a major risk factor for clinically significant chronic pain, and (b) valid, reliable, and inexpensive psychophysical assessment methods have become available (Fernandes, et al., 2019; Kennedy, et al., 2016; O'Brien, et al., 2018; Ramaswamy & Wodehouse, 2021). These approaches to assessment have been summarized as a tool to assess “conditioned pain modulation (CPM)” (Nir & Yarnitsky, 2015). The CPM paradigm implies pain specificity because both the conditioning stimulus that activates inhibition and the test stimulus that indicates inhibition are assumed to be painful. However, avoiding this restricted assumption of two pain-related stimuli, we prefer the term “counterirritation,” which denominates a more broadly understood inhibitory action of one stimulus upon another and which has also a long tradition of use in this context. There have been experimental demonstrations that counterirritation is not necessarily pain-specific, as perceptions of subjectively non-painful stimuli have also been inhibited in the context of painful counterirritation ((Horn et al., 2012; Kunz et al., 2006; Lautenbacher et al., 2002; 2007; 2008; Pielsticker et al., 2005; Rustamov et al., 2016; Talbot et al., 1987). However, investigators have not yet widened the counterirritation concept so far as to show whether counterirritation affects aversive sensations in general (e.g., aversively loud tones), including sensations not produced by any noxious stimuli. To our knowledge, no investigators have systematically determined whether counterirritation can inhibit the perception or responsiveness to non-noxious, aversive stimuli. We found only one early study of pain effects on itching as a kind of predecessor of this research thread (Murray & Weaver, 1975). Since there is a neurophysiological overlap between pain and itch, we are not sure how to classify this study.

In the present study, we attempted to counterirritate participants with immersion of the hand in painful hot water and then measure inhibition of both responsiveness to and perception of aversive loud tones. If the essential feature of a stimulus to be affected by counterirritation is its negative emotional valence (i.e., aversiveness) and not painfulness produced by noxious events, the emotional context may matter during the stimulus test. Therefore, we studied counterirritation in two contexts, one with a neutral emotional valence and one with a negative emotional valence. To induce emotional valence, we followed the example of many prior researchers who had participants view emotionally valenced pictures (e.g., Domínguez-Borràs et al., 2008). We used the

participants' startle blink reflex to aversive tones and the participants' ratings of the loudness of the aversive tones as indicators of aversiveness inhibition. The startle blink reflex is an automatic defensive reaction to sudden intense stimuli like aversive tones (Lang et al., 1990); and it is modulated by positively or negatively valenced stimuli. We assumed that counterirritation by pain would inhibit responsiveness to and perception of aversive tones, as indicated by a decrease in startle reflex amplitudes and reduced loudness ratings. Moreover, we hypothesized that the inhibitory effect of pain on the responsiveness to and perception of aversive tones would be abolished or dampened in a negatively valenced context, but not in a neutrally valenced context. We intended to show that counterirritation triggered by pain would affect other aversive but non-noxious stimuli (aversive tones) and that the emotional context of the stimulation would modulate its effect.

Method

Participants

We recruited participants by advertisements (wall posters, social media) at the University of Bamberg. Interested persons were asked to send us an email, signaling their readiness to undergo an informed consent process and further screening. All participants provided written informed consent, including an understanding of their right to withdraw from the study at any time, before engaging in any experimental procedures. All participants received either monetary compensation for their participation or course credits (psychology students). We obtained approval for the study protocol from the ethics committee of the University of Bamberg and can state that this ethic committee meets all conditions set in Germany by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) to examine and approve studies including aversive stimulation.

Sixty-seven healthy, pain-free individuals between 20–54 years of age participated in this study (M age = 38.8, SD = 10.6 years; 34 males, 33 females). We based this sample size on a power analysis calculation (Sample Power 2.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) in which we assumed a moderate effect size due to previous findings on CPM effects (Horn et al., 2012; Lautenbacher et al., 2008). Other assumptions in this power analysis were 80% power, and statistical significance of $p < .05$. This calculation yielded an estimated required sample size of 60 participants. We recruited 67 participants to allow for possible attrition and missing data.

Prior to the experiment, which was carried out in a laboratory of the University of Bamberg, we conducted a standardized phone interview with each participant to exclude those with acute and chronic mental or physical diseases. No participant was allowed to take any analgesic medication or alcohol at least 24 hours prior to the test sessions. On the experimental day, participants were requested to refrain from drinking coffee. Smokers were allowed to continue normal smoking habits to avoid nicotine withdrawal, but they were requested to stop smoking one hour before the start of the experiment to prevent nicotinic influences on arousal with consequences on our results.

Research Design

In this study, we sought to answer whether a painful counterirritant (hot water) would affect processing of aversive stimuli (loud tones) and whether the emotional context (emotional pictures) of the test procedure would modulate this effect. We used a 2×2 within-subjects design, in which we analyzed both the factors “counterirritation” (baseline vs. hot water) and “emotional context” (neutral vs. negative).

General Procedures

Prior to the experiment, after participants gave their informed consent, they were administered the “Mini Dips,” a short structured diagnostic interview for mental disorders, to exclude participants with mental diseases (Margraf et al., 2017). Thereafter, participants were prepared for the startle reflex measurement by attaching three electrodes around the participant’s left eye.

During the experimental session, participants were seated in a comfortable chair in front of a computer display. Our experimental session included two independent variables, namely “counterirritation” and “emotional context.” For assessing *counterirritation* effects, aversive tones were first applied in a baseline condition and thereafter in the counterirritation condition. The counterirritant was immersion of the right hand in hot water. The sequence of baseline followed by counterirritation (together one block) was repeated once (resulting in two blocks). The two blocks differed by the emotional context presented in parallel. *Emotional context* was manipulated by presenting either aversive pictures showing burn wounds (negatively valenced block) or neutral pictures showing everyday objects (neutrally valenced block). Thus, there were four conditions arranged in two blocks: (a) baseline with an emotionally valenced context (neutral or negative) followed by counterirritation with a paralleled emotionally valenced context (neutral or negative); and (b) baseline with an emotionally valenced context (negative or neutral) again followed by counterirritation with a paralleled emotionally valenced context (negative or neutral). The changing order of the two emotionally valenced blocks (i.e., neutral and then negative or negative and then neutral) was randomized but across participants in a balanced distribution. There were 10-minute breaks between conditions. Primary outcome measures (dependent variables) were participants’ ratings of the loudness of aversive auditory tones and the amplitude of their startle reflex to the aversive tones; a secondary outcome measure was the threat rating of the emotional pictures as a manipulation check. Participants were informed about the experimental stimulation (hot water, loud tones and emotional pictures) but not about their exact timing.

To familiarize participants with the stimuli (aversive and neutral pictures, aversive tones, hot water bath) and the rating procedure, we administered practice trials before the actual measurement started. At this time point, the participants already knew that all stimuli were established experimental tools in many laboratories worldwide, and that they had been used only after ethical approval from the oversight committees in past

studies. Overall, the experiment (without preparation and debriefing) lasted about 70 minutes. After the experiment, participants were given a full explanation of the study aims and were specifically asked for information about their discomfort, any other problems they encountered, and their suggestions for the future.

Measures

Implementation of Counterirritation and Emotionally Valenced Context. Each condition ($\text{baseline}_{\text{neutral context}}$, $\text{counterirritation}_{\text{neutral context}}$, $\text{baseline}_{\text{negative context}}$, $\text{counterirritation}_{\text{negative context}}$) consisted of five sets of 75 second trials, each separated by a 40 second break (meaning that each condition took nine minutes). Each trial started with a fixation cross displayed on a computer screen for five seconds. Next, there was a 45 second pain stimulation in which the aversive tones and pictures were presented. The trials were always completed with an additional 25 second period in which participants rated the tones (see Figure 1). In the two counterirritation conditions ($\text{counterirritation}_{\text{neutral context}}$, $\text{counterirritation}_{\text{negative context}}$), an instruction was displayed below the fixation cross: ‘please immerse hand now.’ Within each immersion interval, three pictures were presented for 15 seconds each (resulting in 15 pictures in each condition, or 60 pictures overall). Three tone presentations occurred within an interval from 8–13 seconds after each picture onset. After each stimulation interval, rating scales were presented on the screen (see Figure 1). Loudness ratings and threat ratings were assessed after each stimulation interval. Moreover, the painfulness of the hot water bath was assessed at the same time by participant ratings, but only in the conditions with counterirritation. In Figure 1, the conditions with counterirritation are graphically depicted.

Stimuli

Aversive Tones. Auditory stimuli with aversive loudness were short noise bursts (105 db, 50 ms) presented binaurally over headphones above constant background noise applied for masking (68 db). These tones are known to be clearly aversive and suitable to trigger the startle reflex (Horn et al., 2012). However, the guidelines published for startle reflex studies by Blumenthal et al. (2005) highlighted that these stimuli are safe. In each of the four conditions ($\text{baseline}_{\text{neutral context}}$, $\text{counterirritation}_{\text{neutral context}}$, $\text{baseline}_{\text{negative context}}$, $\text{counterirritation}_{\text{negative context}}$) 15 aversive tones were presented, resulting overall in 60 aversive tones.

Hot Water Counterirritant. We used a water bath apparatus (Variostat, Huber; Germany) for counterirritation with painful hot water at 46°C (Horn-Hofmann et al., 2016). To avoid a regional temperature difference within the water bath and temperature layers of different intensities around the immersed hand, the water was stirred with a force and suction pump. Only during the counterirritation conditions were participants instructed via the computer screen to immerse their right hand into the hot water during the presentation of the fixation cross and stimulation interval and to

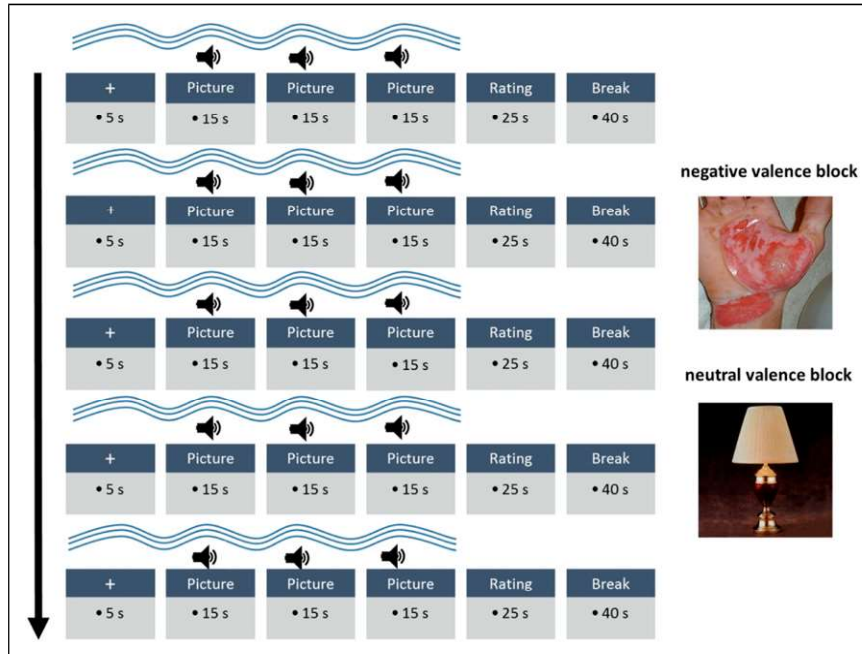


Figure 1. Implementations of Counterirritation and an Emotional Valence Context.

Note: Only a condition with counterirritation is shown; the hot water immersion is indicated by the wavy line.

remove the hand when rating scales appeared until the next trial started. In total, the participants immersed their hands for 225 seconds into hot water but never continuously; the five immersion phases lasted 45 seconds each, with no-stimulation breaks of 65 seconds in-between. The stimulation time of 45 seconds is shorter than the usual ones, which have already been shown to be tolerable and harmless (Horn-Hofmann et al., 2016; Lautenbacher et al., 2008). After each immersion phase, participants rated the painfulness of the hot water bath (“0 = not at all painful” to “10 = very painful”) (see Figure 1). Pain ratings were averaged across the five ratings in the two conditions (counterirritation_{neutral context}, counterirritation_{negative context}).

Pictures for Emotional Context. For creating a context with negative valence, we used negative photographs compared to neutral pictures. The negative context pictures were intended to augment counterirritation by painful hot water due to a content-related association. The negative pictures showing burn wounds were pre-selected from a pool of pictures with neutral and negative valence. The neutral pictures were taken from the International Affective Picture System (IAPS; Lang et al., 2005), according to the following three criteria, (a) neutral content (e.g., household objects, vehicles; no

people); (b) valence ratings of ≥ 4 and ≤ 6 ; and (c) arousal ratings ≤ 4 . Aversive pictures were taken from the internet, based on picture content. We used only pictures showing burn wounds of the hand, found in a Google image search with the keywords “burn” or “burn wound” in various languages (English, German, Dutch and French). All pictures were proportionally altered to be of the same size (about 13×9 cm). This pre-selection procedure resulted in 40 neutral and 60 aversive pictures.

In a pilot study with separate informed consent from all participants, 30 participants (psychology students; 19 female and 11 male) rated the valence and their arousal for each of the 100 pictures, using the Self-Assessment Manikin scale (SAM; Lang, 1980) on which ratings can range from 1 to 9, with 9 indicating most positive valence or highest arousal. The following criteria were applied for final selection: Neutral pictures were required to have mean valence ratings of 5 ± 1 and mean arousal ratings ≤ 2.5 ; aversive pictures were required to have mean valence ratings ≤ 2.5 and mean arousal ratings ≥ 5.5 . Outliers from the respective picture category (neutral or aversive) were excluded. The final picture set consisted of 60 pictures. The 30 neutral and the 30 aversive pictures were each randomly split in two subsets of 15 pictures as emotionally valenced context for the four experimental conditions. The participants were informed about the content of the pictures (wounds, neutral scenes) and repeatedly informed that they could make use of their right of withdrawal at any time. In addition, participants with stressful phases in their present life and any mental disorders that would sensitize them to our procedure, as assessed by the DIPS, had already been excluded. After years of using emotional pictures with negative valence in experiments, others concluded that the affection reactions are transient and harmless (Bradley & Lang, 2007).

To assess whether the burn pictures were perceived as threatening in the present study, participants were asked to rate the perceived threat of the pictures (“0 = not threatening” to “10 = extremely threatening”) after each stimulation interval (5 times per condition) (see Figure 1). Threat ratings were averaged across the five rating assessments in each of the four conditions (baseline_{neutral context}, counterirritation_{neutral context}, baseline_{negative context}, counterirritation_{negative context}). Successful emotional context manipulation was evidenced by threat ratings that were higher in the “negative context block” compared to the “neutral context block.”

Dependent Variables - Response Inhibition Measures

Startle Reflex. We measured the participants’ startle blink reflex by recording surface EMG activity from the musculus orbicularis oculi beneath the left eye (recording device: SIGMA Plpro/Type Databox DB 36; SIGMA Medizin-Technik GmbH, Gellenau, Germany, including a 16 bit AD convertor with a dynamic range from 0.5 μ V to 2 mV). After cleaning the skin, we placed two 4 mm recording electrodes (Ag/AgCl) on the skin surface overlaying the orbicularis oculi muscle and attached a ground electrode at the forehead. The recording bandwidth of the EMG signal was between 0.2 Hz and 300 Hz. The input resistance was above 20 M Ω and the signal was sampled at a rate of 512 Hz. Triggers were automatically set to mark the onset of the aversive tones to allow

the event-related analysis of signals. After recording, data were analyzed offline with “Vision Analyzer” (Brain Products, Munich, Germany). First, the signal was divided in segments, each containing one EMG response to one aversive tone. Analysis included filtering of the signal (50 Hz notch filter, 20 Hz high-pass filter and 256 Hz low-pass filter) as well as rectifying and integrating the signal. Integration was executed over a time interval from 0 to 250 ms after tone onset. Responses without peaks between 30 and 100 ms after tone onset were excluded just like trials with responses that did not fit the typical shape of a startle response. Overall 4.4% of responses were excluded (percentage of excluded responses did not differ between blocks or conditions). Missing values were substituted by means, which were calculated from the available data for each individual. Startle reflex amplitudes were defined as voltage differences between the average baseline and voltage peak within a time frame of 30–100 ms after tone onset. Our measures and analyses were based on recommendations by [Blumenthal et al. \(2005\)](#) and were successfully applied in several previous studies ([Horn et al., 2012](#); [Horn-Hofmann & Lautenbacher, 2015](#); [Horn-Hofmann et al., 2016](#)). Startle reflex amplitudes were averaged across the 15 startle reflex assessments in each of the four conditions separately (baseline_{neutral context}, counterirritation_{neutral context}, baseline_{negative context}, counterirritation_{negative context}). To investigate if the painful counterirritant suppressed the responsiveness to the aversive tones, we compared the startle reflex amplitudes between the conditions at baseline and counterirritation. A decrease in startle reflex amplitudes during counterirritation indicated inhibition.

Loudness Ratings of the Aversive Tones. After each stimulation interval (five times per condition) participants rated the perceived loudness of the aversive tones on a numerical rating scale ranging from “0 = no noise” to “10 = very loud noise” (see [Figure 1](#)). Loudness ratings were averaged across the five rating assessments in each of the four conditions (baseline_{neutral context}, counterirritation_{neutral context}, baseline_{negative context}, counterirritation_{negative context}). To investigate whether the painful counterirritant inhibited the perception of the aversive tones, we compared loudness ratings between baseline and counterirritation. A decrease in loudness ratings during counterirritation indicated inhibition.

Statistical Analyses

To test our hypotheses, we calculated two separate 2 (Condition: baseline, counterirritation) \times 2 (Block: neutral context, negative threat) repeated measures analyses of variance (ANOVAs), one with loudness ratings and one with startle reflex amplitudes as dependent variables. Inhibitory effects would be proven by a main effect of Condition and a modulating effect of emotional valence context by an interaction between Condition and Block. As a manipulation check of whether the pictures were apt to induce a neutral or negative emotional context, we analyzed threat ratings by a repeated measurement ANOVA with ‘Block’ (neutral context, negative context) and ‘Condition’ (baseline, counterirritation) as within-subject factors. If the ANOVA

revealed a significant interaction effect, tests of simple main effect were conducted as post-hoc tests (paired *t*-tests). When the assumption of sphericity was violated, a Greenhouse-Geisser correction was used. To test if the painfulness of the hot water bath unwantedly differed between the two blocks (neutral context and negative context), we calculated a paired *t* test. All data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, v. 28; IBM Corp., Armonk, NY). Statistical significance was set at $\alpha = 5\%$.

Results

Participants

Of the 67 participants in our study, we excluded one for technical problems and three who were unable to tolerate the hot water bath ($n = 3$). The demographic characteristics for the remaining 63 participants included in our analyses are displayed in [Table 1](#).

Manipulation Check

Emotional Context. We first evaluated whether the manipulation of emotional context by showing neutrally and negatively valenced pictures, intended to be perceived as threatening, was successful. Participants' threat ratings are shown in [Figure 2](#). The ANOVA yielded a significant main effect of Block (see [Table 2](#)), with higher threat ratings in the negative context block compared to the neutral context block. There was no significant main effect of Condition (baseline vs. counterirritation) but there was a significant interaction between Condition x Block. Post-hoc tests (*t* test) revealed that threat ratings were significantly higher at baseline than during counterirritation only in the negative context block ($p = .017$) but not in the neutral block ($p = .180$). Most important for the manipulation check, post-hoc tests (*t* test) also revealed that threat ratings were higher in the negative context block compared to the neutral block for both

Table 1. Participant Characteristics.

<i>N</i>	63
Age in years; mean (<i>SD</i>)	38.8 (10.5)
Gender (<i>N</i> ♂/♀)	33/30
BMI: mean (<i>SD</i>)	23.7 (3.5)
Education	
Lower secondary degree (<i>N</i>)	1
Middle secondary degree (<i>N</i>)	12
Higher secondary degree (<i>N</i>)	25
University degree	25
Relationship status (single/married)	35/22

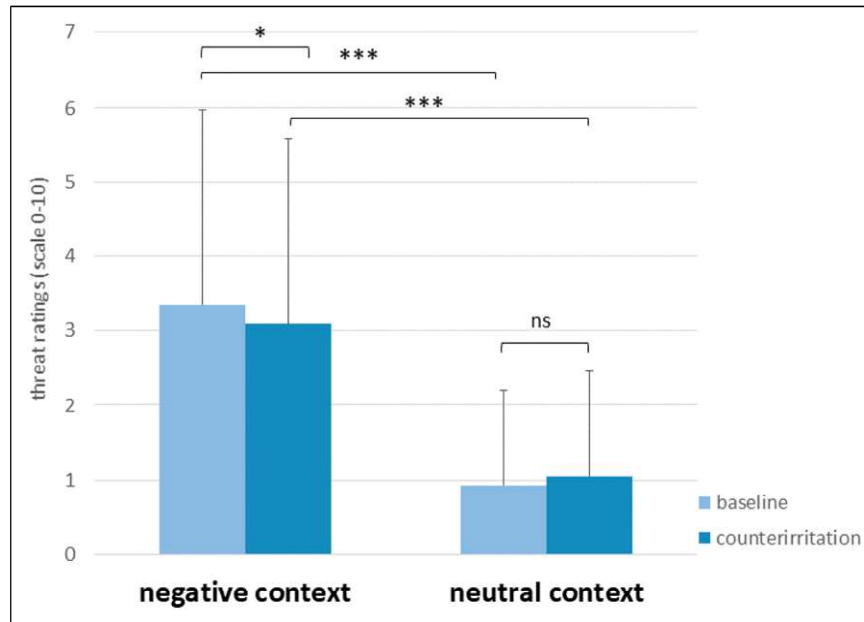


Figure 2. Participants' Mean Threat Ratings in the Negative Emotional Context Block and the Neutral Emotional Context Block During Baseline and Counterirritation Conditions.
 Note: *** $p < .001$, * $p < .05$, ns = not significant; error bars represent standard deviations.

baseline ($p < .001$) and counterirritation ($p < .001$) conditions, indicating that the emotional context manipulation was successful.

Pain Ratings for Hot Water Hand Immersion (Counterirritant). The hot water bath counterirritation was perceived as moderately painful in both conditions (counterirritation_{neutral context} and counterirritation_{negative context}). There were no significant differences in pain ratings between the negative context block ($M = 3.62$, $SD = 2.18$) and the neutral context block ($M = 3.53$, $SD = 2.14$).

Response Inhibition Measures

Startle Blink Reflex Amplitude. Startle blink reflex amplitudes are shown in Figure 3(a). The ANOVA showed a main effect for Condition (baseline vs. counterirritation) on startle reflex amplitudes (see Table 2). As can be seen in Figure 3(a), startle reflex amplitudes were significantly decreased during counterirritation compared to baseline. However, there was no main effect of Block and no significant interaction between Condition x Block, suggesting no effects of emotional context.

Table 2. Participant ANOVA Results for Manipulation Check (Threat Ratings) and Main Outcomes of Startle Reflex (Amplitudes) and Aversiveness Ratings (Tones Loudness).

Factor	DF	Sum of Square (SS)	Mean Square (MS)	F	η^2
Manipulation check - emotional context: Threat ratings					
'Condition' (baseline vs. counterirritation)	1	0.32	0.32	0.79	0.012
'Block' (negative threat vs. neutral context)	1	312.45	312.45	53.41 ^c	0.464
'Condition' x 'block'	1	2.48	2.48	9.92 ^b	0.143
Error	62	15.49	0.25		
Main outcome: Startle reflex amplitudes					
'Condition' (baseline vs. counterirritation)	1	931.83	931.83	13.12	0.175
'Block' (negative threat vs. neutral context)	1	19.03	19.03	0.26	0.004
'Condition' x 'block'	1	23.98	23.98	0.48	0.008
Error	62	3108.00	50.13		
Main outcome: Loudness ratings of aversive tones					
'Condition' (baseline vs. counterirritation)	1	9.53	9.53	15.54 ^c	0.200
'Block' (negative threat vs. neutral context)	1	1.09	1.09	1.80	0.028
'Condition' x 'block'	1	0.01	0.01	0.02	0.001
Error	62	22.74	0.37		

Note:

^aindicates significance at $\alpha = .05$.

^bindicates significance at $\alpha = .01$.

^cindicates significance at $\alpha = .001$

Ratings of Aversive Tones. Loudness ratings of aversive tones are displayed in [Figure 3\(b\)](#). The ANOVA showed a main effect of Condition (baseline vs. counterirritation) on loudness ratings (see [Table 2](#)). As can be seen in [Figure 3\(b\)](#), loudness ratings were significantly lower during counterirritation compared to baseline. There was no main effect of Block and no significant interaction effect, suggesting no effects of emotional context.

Discussion

We investigated whether counterirritation by pain inhibited responsiveness to and perception of non-noxious aversive stimuli. Our results showed that painful hot water reduced both our participants' startle blink reflex amplitudes to and their loudness ratings of aversive but non-nociceptive tones. This finding loosens specificity

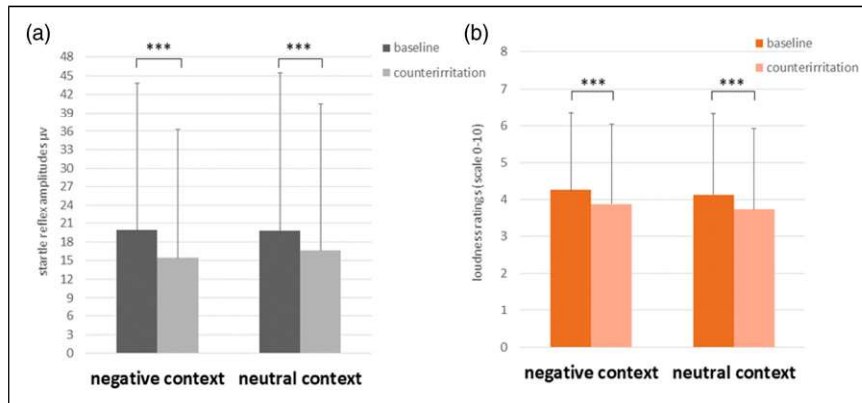


Figure 3. Participants' Mean Startle Blink Reflex Amplitudes (a) and Loudness Ratings (b) in the Negative Emotional Context Block and the Neutral Emotional Context Block During Baseline and Counterirritation Conditions.

Note: *** $p < .001$, error bars represent standard deviations.

assumptions associated with some formulations of the 'conditioned pain modulation' (CPM) theory or the 'diffuse noxious inhibitory controls' (DNIC) theory asserting that 'pain inhibits pain,' by showing that 'pain also inhibits the processing of other aversive but non-nociceptive stimuli.' If this finding can be replicated in future studies, counterirritation by pain would seem to act super-modally on all perceptions associated with an aversive valence. In other words, pain may act on brain centers and psychological mechanisms that detect the emotionality of perceived stimuli and thereby regulate the inhibition of sensations with negative valence. This assumption would not exclude previously established pain-specific inhibitory actions in counterirritation, but this broader conception of inhibition allows for wider perceptual interactions with sensations that carry negative valence not produced by noxious events.

Several mechanisms might explain the interaction between negatively valenced sensations beyond the pain-inhibitory action as described by DNIC (Le Bars et al., 1991). For example, the idea of a potentiation of defensive reactions according to 'motivational priming theory' postulates that responses to multiple stimuli that are emotionally congruent are enhanced (Lang et al., 1998). This theoretical assumption would advocate for facilitation but not inhibition. Algom et al. (1986; 1987) demonstrated, in contrast to our findings, that 'painful' electrical current and loud tones concurrently applied produced a summation of stimulus effects. Prior DNIC and CPM research showed that inhibition mainly occurred when the inhibiting stimulus of the two applied stimuli was intense, tonic and precedent, and these factors were not present in the studies by Algom and colleagues, who used only phasic stimuli in parallel. Algom and colleagues argued for a functional theory of pain, based on their data; however, this theory helps – as suggested above – to explain facilitatory but not

inhibitory effects. Pain adaptation-level theory seems to better fit our data; this theory observes that the evaluation of a stimulus depends on the individual's history of stimulation (Helson, 1947; Rollman, 1979). For example, the intense painfulness of a strong stimulus can serve as a point of reference and may result in a later stimulus being perceived as weak; whereas the opposite may happen if the point of reference was set by a weak stimulus (Lautenbacher et al., 2007). In our study, the hot water immersion, which participants rated as moderately painful, may have served as such a strong stimulus reference point, leading to a reduced perception of negative valence for the relatively less intense aversive tones. The most recent contributions to explaining pain facilitation and inhibition due to the interaction of several stimuli have been derived from theoretical accounts of multisensory integration. As demonstrated, the magnitude of behavioral facilitation and modulation of neural activity is inversely related to the strength of the presented stimuli. This would mean that interacting weak stimuli lead to strong facilitation whereas the interaction of strong stimuli does the opposite and may take the form of inhibition. The principle describing this effect is called 'inverse effectiveness' (IE) (Pomper et al., 2013; Rach et al., 2011; Senkowski et al., 2014). Since both stimuli applied in the present study were intense, a mutual weakening of stimulus effects up to inhibitory effects – as we observed – is likely.

We also investigated the influence of emotional context on the inhibitory effect of pain on subsequent stimuli. Although our manipulation check showed that we successfully presented negatively valenced threatening pictures (burn wounds) that differed from our neutrally valenced non-threatening pictures (everyday objects), neither the main effect of emotional context nor its interaction with counterirritation was significant. Thus, we could not determine any effect of the pictures with a negative valence on the participants' responsiveness (startle blink reflex) to and perception (loudness rating) of loud tones. Such a complete failure of modulation by positively and negatively valenced pictures is unusual in pain studies (Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005; Rhudy et al., 2008). While there have rarely been systematic studies of such emotional effects on the perception of tone loudness, hearing is strongly influenced by limbic brain structures (Jastreboff P. J. & Jastreboff M. M., 2004). Since our participant ratings showed only a moderate perceived threat, our emotional valence manipulation may not have been strong enough to trigger effects. Alternatively, participants may have been overchallenged because they had to process aversive tones, pain and emotional pictures in parallel. Since pain is a very imperative stimulus and was efficiently delivered in our experiment, participants may have been distracted from the pictures. Lastly a kind of emotional saturation may have occurred, due to summing three negative stimuli, namely aversive tones, pain and negatively valenced pictures.

In sum, we demonstrated an inhibitory effect of pain (hot water) on the processing of aversive auditory tones both on the physiological level (through a reduced amplitude of the startle reflex) and on the psychological level (through a reduced perception of the loudness of the aversive tones). Thus, counterirritation effects may occur if negative and valence congruent stimuli interact even in the absence of painful stimuli. This widens the concept of counterirritation, leaving the assumption of necessary pain

specificity out of the picture and allows the inclusion of other aversively felt perceptions.

Limitations and Directions for Further Research

There are important limitations to this study. First, the application of very short aversive tones (50 ms duration) in our study may cause problems in externally validating our findings, because we did not learn whether counterirritation by pain would also affect longer more tonic aversive stimuli. Furthermore, the question may arise whether our aversive tones unwantedly triggered physical pain, which would have invalidated our whole approach to counterirritation effects on aversive events in general but not only on pain. However, this is unlikely because the auricular pain thresholds are clearly above the intensity level of our sound stimulation (50 ms, 105 dB), which allows for the occurrence of discomfort but not for the occurrence of pain (Newman, 1972). Also, we tested only the modulation of counterirritation effects by emotional context using pictures eliciting threat. Other, negatively valenced pictures intended to trigger sadness, anger and anxiety still await evaluation. Finally, our small sample might be a limitation. Future studies should replicate these findings with larger participant samples and address these gaps in our methods.

Conclusion

We found that pain inhibited responsiveness to and perception of aversive loud tones in a counterirritation paradigm. Thus, counterirritation effects may not be pain-specific but wider, affecting also the responses to and perception of other aversive stimuli not related to noxious events. Future studies should implement both pain-specific and non-noxious counterirritation designs, assessing effects on aversive perception triggered by pain and by other emotions and sensations with negative valence (startle, anxiety, anger, disgust, itch) for comparison.

Acknowledgments

The study was funded by the German Research Foundation (DFG, LA685/13-1). Furthermore, the Evangelisches Studienwerk Villigst supported the study by awarding a fellowship to the PhD student Silvia Metzger.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (LA685/13-1).

Ethical Approval

We asked the ethics committee of the University of Bamberg before the study for approval of the experimental procedure, which we obtained without any limitations.

ORCID iD

Stefan Lautenbacher  <https://orcid.org/0000-0002-2829-347X>

References

- Algom, D., Raphaeli, N., & Cohen-Raz, L. (1986). Integration of noxious stimulation across separate somatosensory communications systems: A functional theory of pain. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 12(1), 92. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.12.1.92>
- Algom, D., Raphaeli, N., & Cohen-Raz, L. (1987). Pain combines additively across different sensory systems: A further support for the functional theory of pain. *Perceptual and Motor Skills*, 65(2), 619–625. <https://doi.org/10.2466/pms.1987.65.2.619>
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2007). The international affective picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. In J. A. Coan & J. J. B. Allen (Eds.), *Handbook of emotion elicitation and assessment* (pp. 29–46). Oxford University Press.
- Domínguez-Borràs, J., Garcia-Garcia, M., & Escera, C. (2008) Emotional context enhances auditory novelty processing: Behavioural and electrophysiological evidence. *European Journal of Neuroscience*, 28(6), 1199–1206. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06411.x>
- Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: A systematic review of its concurrent validity. *Pain*, 160(12), 2679–2690. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001664>
- Helson, H. (1947). Adaptation-level as frame of reference for prediction of psychophysical data. *The American Journal of Psychology*, 60(1), 1–29. <https://doi.org/10.2307/1417326>
- Horn, C., Blischke, Y., Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2012). Does_pain_necessarily_have_an_affective_component: Negative evidence from blink reflex experiment. *Pain Research & Management*, 17(1), 15–24. <https://doi.org/10.2307/1417326>

- Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2015). Modulation of the startle reflex by heat pain: Does threat play a role? *European Journal of Pain*, 19(2), 216–224. <https://doi.org/10.1002/ejp.539>
- Horn-Hofmann, C., Priebe, J. A., Schaller, J., Görlitz, R., & Lautenbacher, S. (2016). Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Experimental Brain Research*, 234(12), 3649–3658. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4763-9>
- Jastreboff, P. J., & Jastreboff, M. M. (2004). Decreased sound tolerance. In J. B. Snow (Ed.): *Tinnitus: Theory and management* (pp 8–15). Decker.
- Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D., & Rice, A. S. (2016). Reliability of conditioned pain modulation: A systematic review. *Pain*, 157(11), 2410–2419. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>
- Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, 42(5), 559–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00310.x>
- Kunz, M., Scholl, K. E., Schu, U., & Lautenbacher, S. (2006). Gabaergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by use of lorazepam. *Experimental Brain Research*, 175(2), 363–371. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0558-8>
- Lang, P. J. (1980). Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. In J. B. Sidowski, J. H. Johnson, & E. A. Williams (Eds.), *Technology in mental health care delivery systems* (pp. 119–137). Ablex.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377–395. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.3.377>
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1248–1263. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00275-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00275-3)
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual* (pp. A8). NIMH, Center for the Study of Emotion & Attention.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., & Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: Does sex matter? *Pain*, 140(3), 429–435. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.09.019>
- Lautenbacher, S., Prager, M., & Rollman, G. B. (2007). Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: A functional measurement analysis. *Somatosensory & Motor Research*, 24(4), 189–201. <https://doi.org/10.1080/08990220701637638>
- Lautenbacher, S., Roscher, S., & Strian, F. (2002). Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): A contribution to the psychophysics of pain inhibition. *European Journal of Pain*, 6(5), 365–374. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00030-7](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00030-7)
- Le Bars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D., & Willer, J. C. (1991). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Acupuncture in Medicine*, 9(2), 47–56. <https://doi.org/10.1136/aim.9.2.47>
- Margraf, J., Cwik, J. C., Suppiger, A., & Schneider, S. (2017). *DIPS Open Access: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen*. Ruhr-Universität Bochum (RUB).

- Murray, F. S., & Weaver, M. M. (1975). Effects of ipsilateral and contralateral counterirritation on experimentally produced itch in human beings. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89(7), 819–826. <https://doi.org/10.1037/h0077028>
- Newman, E. B. (1972). Speech and hearing. In *American institute of physics handbook* (pp. 3–155). McGraw-Hill.
- Nir, R. R., & Yarnitsky, D. (2015). Conditioned pain modulation. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9(2), 131–137. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000126>
- O'Brien, A. T., Deitos, A., Pego, Y. T., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: A meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *The Journal of Pain*, 19(8), 819–836. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118(1–2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.019>
- Pomper, U., Höfle, M., Hauck, M., Kathmann, N., Engel, A. K., & Senkowski, D. (2013). Crossmodal bias of visual input on pain perception and pain-induced beta activity. *Neuroimage*, Feb 1, 66, 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.040>
- Rach, S., Diederich, A., & Colonius, H. (2011). On quantifying multisensory interaction effects in reaction time and detection rate. *Psychological Research*, 75(2), 77–94. <https://doi.org/10.1007/s00426-010-0289-0>
- Ramaswamy, S., & Wodehouse, T. (2021). Conditioned pain modulation—a comprehensive review. *Neurophysiologie Clinique*, 51(3), 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.11.002>
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Russell, J. L., & Maynard, L. J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): Do affective valence and arousal play a role? *Pain*, 136(3), 250–261. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.031>
- Rollman, G. B. (1979). Signal detection theory pain measures: Empirical validation studies and adaptation-level effects. *Pain*, 6(1), 9–21. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90136-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90136-2)
- Rustamov, N., Tessier, J., Provencher, B., Lehmann, A., & Piché, M. (2016). Inhibitory effects of heterotopic noxious counter-stimulation on perception and brain activity related to Aβ-fibre activation. *The European Journal of Neuroscience*, 44(1), 1771–1778. <https://doi.org/10.1111/ejn.13258>
- Senkowski, D., Höfle, M., & Engel, A. K. (2014). Crossmodal shaping of pain: A multisensory approach to nociception. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(6), 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.03.005>
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, C. M., & Boyer, M. (1987). Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): Psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30(2), 221–232. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91078-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91078-5)

Author Biographies

Silvia Metzger is a PhD in Psychology at the Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, Germany.

Claudia Horn-Hofmann has worked as a post-doctoral researcher at the Department of Physiological University, Bamberg, until 2019. Her research focus was experimental work on the interaction of pain and emotions and alcohol effects on pain. She is now self-employed, but is still involved in some research projects as a collaborator.

Stefan Lautenbacher is professor emeritus at the University of Bamberg in the past at the Department of Physiological Psychology and still PhD supervisor mainly of psychological theses devoted to pain research.

Silvia Metzger, Claudia Horn-Hofmann, Miriam Kunz & Stefan Lautenbacher (2024)

Counterirritation by pain inhibits the responsiveness to aversive loud tones: the role of state anxiety and state fear triggered in the NPU paradigm, *Somatosensory & Motor Research*

This is an Accepted Manuscript of an article published by Taylor & Francis in *Somatosensory & Motor Research* on 09.03.2024, available online: <https://doi.org/10.1080/08990220.2024.2322499>

Counterirritation by pain inhibits the responsiveness to aversive loud tones: The role of state anxiety and state fear triggered in the NPU paradigm

Silvia Metzger, Claudia Horn-Hofmann, Stefan Lautenbacher*

Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Bamberg, Germany

*Corresponding author: Stefan Lautenbacher, Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Markusplatz 3, D-96047 Bamberg, Germany. Phone: +49 (0)951 – 863 1851. Email: stefan.lautenbacher@uni-bamberg.de

Word count: 5343

Acknowledgement / Funding detail

The work was supported by the German Research Foundation under Grant DFG, LA685/13-1. Furthermore, the Evangelisches Studienwerk Villigst supported the study by awarding a fellowship to the PhD student Silvia Metzger

Disclosure of interest: the Authors declare that there is no conflict of interest.

Data availability: the data are available by contacting the corresponding author.

Abstract

Aim of the study: The application of a noxious stimulus reduces the perception and responsiveness to other pain stimuli. This inhibition can be experimentally assessed with a method called “counterirritation”. The question arises if counterirritation acts also on the perception and responsiveness to aversive but non-nociceptive stimuli (e.g. loud tones). Since aversive stimulation is often associated with state anxiety or state fear, we investigated in addition the modulatory effects of these emotions on counterirritation.

Material and Methods: 51 subjects participated in our study. We presented tones with aversive loudness (105 dB), first alone then during counterirritation (immersion of the hand in a hot water bath of 46 °C) to assess inhibition of loudness perception and responsiveness. Influences of state anxiety and state fear on counterirritation were investigated by using the Neutral-Predictable(fear)-Unpredictable(anxiety) Paradigm (NPU), which is based on classical conditioning. Loudness ratings (perception of the aversive tones) and startle reflex (defensive reaction to aversive tones) were assessed.

Results: Counterirritation reduced startle reflex amplitudes, but not the loudness ratings. Although state anxiety and state fear were successfully induced, counterirritation remained unaffected.

Conclusions: Our study showed that pain inhibits the responsiveness to aversive stimuli (loud tones). Thus, the postulate that “pain inhibits pain” might be better changed to “pain inhibits aversiveness”. Consequently, our findings may also question the assumption of a clear pain specificity in inhibitory action as assumed by theoretical approaches like “conditioned pain modulation” (CPM). Furthermore, counterirritation appeared one more time resistant to the influence of negative emotions.

Keywords: pain inhibition, counterirritation, startle reflex, aversive tones, NPU paradigm

Introduction

The investigation of endogenous pain inhibition has come into the focus of scientific interest because it appears to qualify as risk factor for the development of chronic pain. Furthermore, psychophysical methods for assessment, which are valid, reliable and inexpensive, have become available (Ramaswamy & Wodehouse, 2021; Fernandes et al., 2019). These methodological approaches have inspired to coin the term “conditioned pain modulation” (CPM; Nir & Yarnitsky, 2015) to experimentally describe the observation that pain inhibits pain. The CPM paradigm implies pain specificity because both the conditioning stimulus (activating inhibition) and the test stimulus (indicating inhibition) have been assumed to be necessarily painful. To avoid this theoretical restriction to only pain-related stimuli, we prefer for the present paper to use the term “counterirritation”, which denominates more liberally the inhibitory action of one stimulus upon another and has also a long tradition of use in such contexts (Green, 1991). There are experimental indications that counterirritation is indeed not necessarily pain-specific. For example, we and other authors showed in several studies that also the perception of subjectively non-painful somatosensory stimuli is inhibited during painful counterirritation (Horn et al., 2012; Kunz et al., 2006; Lautenbacher et al., 2002; 2007; 2008; Pielsticker et al., 2005; Rustamov et al., 2016; Talbot et al., 1987). Furthermore, we directly demonstrated in a very recent study that counterirritation by a noxious stimulus (hot water) affects also aversive sensations definitely not induced by nociceptive stimuli but by loud tones of 105 dB (Metzger et al., 2022). We found only one further and rather old study in the literature showing that pain suppresses the perception of itch, which might be seen as another kind of predecessor (Murray & Weaver, 1975). To enlarge evidence, we attempted in the present study for a second time to counterirritate and inhibit the responsiveness to and perception of aversive loud tones by use of painful hot water.

In our first study (Metzger et al. 2022), we manipulated in addition the emotional context by presenting more or less threatening pictures because we assumed that counterirritation of aversive stimuli depends on the emotional state of the recipient. However, we did not find any effect of this manipulation on inhibition. Since aversive stimulation may lead to anxiety during anticipation and to fear during confrontation, we intended to induce this time these two negative emotions during counterirritation to create very direct effects. It is known that state anxiety and state fear have effects on pain, which differ; whereas state anxiety increases pain, state fear may reduce pain (Metzger, Poliakov, & Lautenbacher, 2019; Rhudy & Meagher, 2000). Thus, it is likely that state anxiety and state fear also have different effects on inhibition. One of the new gold standards to induce state anxiety and state fear is the Neutral Predictable Unpredictable threat paradigm (NPU paradigm) (Schmitz & Grillon, 2012), which is based on classical conditioning. Participants learn that certain visual stimuli signal to 100% electrical stimuli (fear stimuli) whereas other stimuli only signal an increased likelihood of electrical stimuli (anxiety stimuli) (Schmitz & Grillon, 2012). In a previous study, we adapted the NPU paradigm to make it usable for our pain studies (Metzger et al., 2019).

In the present study, we did not only want to replicate the findings that pain can inhibit the responsiveness to and the perception of aversive but not noxious tones. In parallel, we intended to assess the influences of state anxiety and state fear on this effect. Considering previous findings, we suggest that the inhibitory effect of pain on aversive tones might be differently influenced by state anxiety (dampening or even abolishing the inhibitory effect) compared to state fear (having no effect or only a slightly damping effect on inhibition).

Methods

Subjects

Fifty-one healthy, pain-free subjects between the ages of 20 and 52 years participated in our study (mean age: 33.49 years; $SD = 10.35$; female: $N = 23$). Participants were recruited by advertisements at the University of Bamberg. Prior to the experiment, which was carried out in a laboratory of the University of Bamberg, a phone interview was conducted to exclude participants with acute and chronic mental or physical diseases. Participants had not taken any analgesic medication or alcohol at least 24 h prior to the test sessions. On the experimental day, subjects were requested to refrain from drinking coffee and smokers were requested to stop smoking one hour before the start of the experiment to prevent influences on autonomic arousal with consequences on our results. All subjects provided written informed consent and received monetary compensation for their participation or course credits (psychology students). The ethics committee of the University of Bamberg approved the experimental procedure.

General Procedure

Prior to the experiment, subjects underwent the “Mini Dips”, which is a short structured diagnostic interview for exclusion of mental disorders (Margraf, Cwik, Suppiger, & Schneider, 2017) after having given their informed consent. Subjects were seated in a comfortable chair in front of a computer screen and were prepared for the experimental session. For anxiety and fear conditioning (NPU paradigm, see below), two stimulation electrodes were now attached at subjects’ forearm and individual unpleasantness levels of electrical stimulation were determined (leading to a rating of “quite unpleasant”). Next, three electrodes were attached around the subjects’ left eye for the measurement of the startle reflex. Aversive tones evoking the startle reflex were applied over headphones during the session. A hot water bath (46°C) was used for the painful counterirritation. After a practice trial, which was designed to familiarize the subjects with the stimuli (aversive tones, hot water bath and electrical stimuli) and the rating procedures, the test trials started.

An overview of the following experimental procedure is shown in figure 1. Subjects run through all conditions of the NPU paradigm (N (no shocks), P (predictable shocks) and U (unpredictable shocks)) with a duration of 16 min. each. 50% of the subjects underwent the sequence “P, N, U” and 50% of the subjects underwent the

reverse sequence “U, N, P” to control for order effects. Within each condition (N, P, and U), 10 aversive tones were first applied alone (run 1: baseline, duration: 8 min.) and then while the contralateral hand was immersed into the hot water bath (run 2: counterirritation, duration: 8 min.), respectively. The loudness of the aversive tones were rated twice in each condition (N, P, and U), namely after baseline and after counterirritation. In contrast, the startle reflexes to the tones were recorded continuously during the experiment.

To check if the emotion manipulation (anxiety and fear induction) was successful, we compared startle reflex amplitudes and anxiety ratings between the NPU conditions. Moreover, the painfulness of the hot water bath was also assessed by ratings. Overall, the experiment lasted about 60 min (without preparation and final interview).

Counterirritation protocol

Counterirritation was always tested in two runs (8 min. each) by assessing the ratings for aversive loud tones and the amplitude of the startle reflex to these tones alone (baseline, run 1) or concurrently with immersion in hot water (counterirritation, run 2).

Aversive auditory stimuli

Test stimuli in the counterirritation protocol were short auditory stimuli with aversive loudness (105db, 50ms), which were presented binaurally over headphones additional to constant noise (68db) for background masking. 10 aversive tones were presented in each run (baseline and counterirritation) in each condition (P, N and U). Tone presentations occurred with inter-stimulus intervals (ISI) ranging randomly from 23 to 38 seconds, with no tones during rating periods (after each run). Each condition (P, N, and U) was preceded by a startle habituation phase. The habituation phase consisted of four aversive tones at the beginning of each condition. The startle reflex shows a strong habituation especially within the first few trials (Schmitz & Grillon, 2012). The present procedure prevented the occurrence of habituation during the test phase, which might have influenced the results. Overall, there were 72 aversive tones (20 per condition and 12 for saturation of habituation). The aversive tones were never presented simultaneously with the electrical stimuli used for anxiety and fear conditioning (NPU paradigm, see below).

Hot water bath

A water bath apparatus was used for counterirritation (hot water, 46°C; Lautenbacher, Kunz & Burkhardt, 2008). The water temperature was controlled with a thermostat (Variostat, Huber). To avoid regional temperature difference within the water bath and heat layers of different intensities around the immersed hand, the water was stirred with a force and suction pump. The right hand was immersed into the hot water bath in run 2 (counterirritation) of each condition (P, N, and U) of the NPU paradigm. Immersion time was

always six minutes. Subjects retrospectively rated the painfulness of the hot water bath after run 2 (counterirritation) of each condition (P, N and U) on a ten-point numerical rating scale, ranging from “1 – not at all painful” to “10 - very painful”. The pain ratings should at best not differ between the conditions of the NPU paradigm to make sure that our results are not affected by unintended variations in pain intensities produced by the hot water bath of constantly 46 °C.

Determination of counterirritation effects

Startle reflex amplitudes: Mean values of startle reflex amplitudes were calculated for run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation) of each condition (P, N and U). To investigate whether the counterirritation by the hot water bath inhibits the startle reflex to the aversive tone, we compared the startle reflex amplitudes between run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation) in each condition of the NPU paradigm. A decrease in the startle reflex amplitudes during run 2 (counterirritation) indicates an inhibition of the responsiveness to aversive tones.

Loudness ratings: Subjects rated after run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation) the perceived loudness of the aversive tones on a numerical rating scale ranging from “1- no noise” to “10- very loud noise”. To investigate whether the painful stimuli inhibits the perception of the aversive tones, we compared loudness ratings between run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation) in each condition of the NPU paradigm. A decrease in loudness ratings during run 2 (counterirritation) indicates an inhibition of the perception of aversive tones.

Anxiety and fear manipulation

The NPU paradigm (Schmitz & Grillon, 2012) is an experimental method to induce state anxiety and state fear based on classical conditioning with electrical aversive stimulation as UCS and different visual cues (CS+/CS-) for not providing predictability of the UCS (N), for providing predictability of the exact timing of the UCS (state fear) (P) or for providing predictability of the overall likelihood of UCS occurrence (state anxiety) (U). In each of the three conditions (N, P and U) a specific visual cue (N: green circle, P: red square, U: blue triangle) was repeatedly presented for 8 seconds with an inter-stimulus interval (ISI) between 25 and 37 sec. In the condition P, electrical stimuli were administered only in the presence of the visual cue (red square), but not in the absence (predictable condition, fear induction). In the condition U, electrical stimuli were possible at any time, i.e., both in the presence and the absence of the cue (blue triangle) (unpredictable condition, anxiety induction). In the condition N associated with the green circles, no electrical stimuli were

delivered (safe condition). There were two options for the visual cues in each condition: cue present (P_{cue} , N_{cue} , U_{cue}) or cue absent (P_{nocue} , N_{nocue} , U_{nocue}). Five aversive tones were administered in the presence (P_{cue} , N_{cue} , U_{cue}) and five in the absence of the 8 sec visual cues (P_{nocue} , N_{nocue} , and U_{nocue}). An instruction on the computer screen informed subjects about the present condition (in condition N “no shock”, in condition P “shock only during red square” and in condition U “shock at any time”).

Unconditioned stimuli (UCS) (electrical stimulation): After skin abrasion, two 4 mm diameter stimulating electrodes (Ag/AgCl) were attached with a distance of 3 cm from each other at the volar distal forearm (exact placement: the length of the forearm was divided by 3 and electrodes were placed central in the distal third of the forearm). A constant-current stimulator (Pulsar 6i) delivered the electrical stimuli, which were trains of 50 square wave pulses with a total duration of 246 msec. Each pulse had a duration of 1 msec with an interval of 4 msec between pulses. In condition P, all three stimuli were delivered in the presence of the cue (P_{cue}). In condition U, one electrical stimulus was administered in the presence of the cue (U_{cue}) and two stimuli in the absence of the cue (U_{nocue}). Prior to the start of the NPU protocol, the individual level of stimulation unpleasantness was assessed to tailor the UCS to the same subjective experience for all participants. First, the subject's detection threshold was determined. For that purpose, an electrical stimulus with an intensity of 0.2 mA was delivered and subjects should report whether they felt the stimulus or not. If not, intensity of electrical shocks was increased in steps of 0.2 mA until subjects perceived the electrical stimulus. Next subject's threshold of unpleasantness was determined. Starting from the detection threshold, intensity of the electrical stimuli were stepwise increased by 0.4 mA and subjects were asked to verbally rate each stimulus on a five-point numerical rating scale (“1 -barely noticeable”, “2 - clearly noticeable but not unpleasant”, “3 - barely unpleasant”, “4 - quite unpleasant” to “5 –very unpleasant”), until a rating not stronger than “four” (quite unpleasant) or the stimulation maximum of 7 mA was reached. The whole procedure was repeated two more times. For intensity determination of the test stimuli, we calculated the mean current intensity corresponding to a rating of “four” or the mean current intensity of the highest ratings in the three runs.

Recording of the startle reflex

The startle reflex was measured by recording surface EMG activity from the M. orbicularis oculi beneath the left eye (recording device: SIGMA Plpro/Type Databox DB 36; SIGMA Medizin-Technik GmbH, Gelenau, Germany). Therefore, two 4 mm recording electrodes (Ag/AgCl) were placed on the skin surface overlying the orbicularis oculi muscle. A signal ground electrode was attached at the forehead. The recording bandwidth of the EMG signal was between 0.2 Hz and 300 Hz; input resistance was above 20 mΩ. The signal was sampled at a rate of 512 Hz. Startle reflexes were evoked by the aversive auditory stimuli. To allow for

event-related analyses of the reflexes, triggers were automatically set to mark the onset of the auditory stimulus. After session, data were analyzed offline with “Vision Analyzer” (Brain Products, Munich, Germany). Analysis included filtering of the signal (50 Hz notch filter, 20 Hz high-pass filter and 256 Hz low-pass filter) as well as rectifying and integrating the signal. This integration procedure was executed over a time interval from 0 to 250 msec after tone onset. Responses without peaks between 30 and 100 msec after tone onset were excluded. Furthermore, trials with responses that did not fit the typical shape of a startle response were not considered for further analysis. Startle amplitudes were defined as voltage difference between the average baseline and voltage peak within a time frame of 30-100 msec after tone onset. Our measures and analyses were based on recommendations by Blumenthal and colleagues (Blumenthal et al., 2005) and successfully applied in several previous studies (Horn, Blischke, Kunz, & Lautenbacher, 2012; Horn-Hofmann & Lautenbacher, 2015; Horn-Hofmann, Priebe, Schaller, Görlitz, & Lautenbacher, 2016).

Manipulation check

Startle reflex: As manipulation check, we tested if the startle reflex amplitudes were - as usually – potentiated by negative emotions. Mean values of startle amplitudes were calculated for each condition (N, P and U) in the presence and the absence of cues (P_{cue} , P_{nocue} , N_{cue} , N_{nocue} , U_{cue} , U_{nocue}) separately for run 1 (baseline) and for run 2 (counterirritation). Successful activation of the defensive system, respectively successful induction of state anxiety and state fear, is reflected by startle reflex potentiation in a specific manner: In the condition P, mean startle amplitudes should be higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$), representing the “fear-potentiated startle”. Mean startle amplitudes during the absence of the cue in the condition U should be higher than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$), representing the “anxiety-potentiated startle”.

Anxiety ratings: After completing run 1 (baseline) and run 2 (counter-irritation) in each condition (P, N and U), subjects retrospectively rated their perceived anxiety in the presence and in the absence of the cue on a 10-point numerical rating scale, ranging from “1 – not anxious” to “10 – extremely anxious”. A successful induction of state anxiety and state fear can be inferred from specific patterns in ratings, which are similar to the amplitude patterns of the startle reflex: In the condition P, higher anxiety ratings in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$) represented the “fear response”. Moreover, higher anxiety ratings during the absence of the cue in the condition U than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$) represented the “anxiety-response” (Schmitz & Grillon, 2012).

Statistical analyses

For the manipulation check as regards induction of state anxiety and state fear, we statistically compared startle reflex amplitudes across conditions and cues by using a 3 (condition: P, N, U) x 2 (cue: cue, nocue) repeated measures ANOVAs separately for run 1 (baseline) and run 2 (counter-irritation). Moreover, we compared anxiety ratings across conditions and cues by using a 3 (condition: P, N, U) x 2 (cue: cue, nocue) repeated measures ANOVA. We expect a main effect of condition (P, N, U), a main effect of cue (cue, nocue) and an interaction between condition (P, N, U) and cue (cue, nocue).

In order to test if the painfulness of the counterirritant stimulus unintendedly differed between the three emotion conditions (P, N, and U), we calculated a one-way ANOVA with pain ratings of run 2 (counterirritation) over the conditions (P, N, and U) as within-subject factor. As the hot water bath should not differ in painfulness over the conditions, we expected no main effect of the condition (P, N and U) on pain ratings

In order to test our hypotheses, we calculated two separate 3 (condition: P, N, U) x 2 (run 1: baseline, run 2: counterirritation) repeated measures ANOVAs, one with loudness ratings and one with startle reflex amplitudes as dependent variable. We expected a main effect of run (baseline, counterirritation) for the verification of tone inhibition, a main effect of the condition (P, N and U) for the verification of anxiety and fear effects and an interaction between run (baseline, counterirritation) and condition (P, N and U) as verification of the anxiety and fear influences on tone inhibition.

If necessary due to significance in the ANOVAs, post hoc paired t-tests were calculated. When the assumption of sphericity was violated, Greenhouse-Geisser correction was used.

To analyze data SPSS was used (IBM SPSS Statistics Version 22.0, Armonk, NY: IBM Corp). Significance level was set $\alpha = 5\%$.

Results

Sample characteristic

51 subjects participated in our study. Four participants (3 males) were unable to tolerate the hot water bath and stopped the experiment. One participant had to be excluded from analyses due to technical problems with the computer and one due to the presence of motion artifacts in the recording of the startle amplitude (2 males). Therefore, we analyzed data of 45 participants. Mean age of the whole sample was 33.27 years ($SD = 10.1$) (female 22: $M = 35.18$, $SD = 11.4$; male 23: $M = 31.43$, $SD = 8.52$).

Manipulation check

Counterirritation – pain ratings: Results showed that the hot water bath was painful in all three conditions during run 2 (counterirritation). There were no significant differences in pain ratings between conditions (P, N and U) (condition P: $M = 6.8$, $SD = 2.56$; condition N: $M = 6.62$, $SD = 2.56$; condition U: $M = 6.6$, $SD = 2.78$; $F(1.67, 73.33) = 0.85$, $p = .42$, $\eta^2 = .02$). Thus, the counterirritant was – as intended – similarly painful (around 6.5 to 7 on a pain scale from 0 to 10) throughout.

Anxiety and fear manipulation – startle potentiation: Startle reflex amplitudes are shown in figure 2a. In the condition P, mean startle amplitudes should be higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$), representing the “fear-potentiated startle”. Mean startle amplitudes during the absence of the cue in the condition U should be higher than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$), representing the “anxiety-potentiated startle”. We report the outcomes separately for run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation). In run 1 (baseline) we found a main effect of condition (P, N, and U) ($F(2, 88) = 10.15$, $p < .001$, $\eta^2 = .19$), a main effect of cue (presence or absence of the cue) ($F(1, 44) = 7.18$, $p = .01$, $\eta^2 = .14$) and a two-way interaction of condition and cue ($F(2, 88) = 5.42$, $p = .006$, $\eta^2 = .11$). Post hoc t-tests confirmed that both the fear-potentiated startle ($P_{cue} > P_{nocue}$; $t(44) = 3.24$, $p = .002$) and the anxiety-potentiated startle ($U_{nocue} > N_{nocue}$; $t(44) = 2.18$, $p = .035$) could be verified (see fig. 2a). In run 2 (counterirritation), we found only a main effect of the condition (P, N, and U) ($F(2, 88) = 5.82$, $p = .004$, $\eta^2 = .12$). Post hoc t-tests confirmed that the anxiety-potentiated startle ($U_{nocue} > N_{nocue}$; $t(44) = 2.64$, $p = .011$) could be observed, whereas the fear-potentiated startle was not significant ($P_{cue} > P_{nocue}$; $t(44) = .85$, $p = .400$) ($M_{P_{nocue}} = 21.18$, $SD_{P_{nocue}} = 25.26$ and $M_{P_{cue}} = 22.52$, $SD_{P_{cue}} = 22.67$).

Anxiety and fear manipulation – anxiety ratings: Anxiety ratings are shown in figure 2b. In the condition P, anxiety ratings should be higher in the presence than in the absence of the visual cue ($P_{cue} > P_{nocue}$), representing the “fear response”. Anxiety ratings during the absence of the cue in the condition U should be higher than during the condition N ($U_{nocue} > N_{nocue}$), representing the “anxiety response”. We found a main effect of condition (P, N and U) ($F(2, 88) = 25.14$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.36$), a main effect of cue (cue, nocue) ($F(1, 44) = 33.71$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.43$) and a significant two-way interaction of condition and cue ($F(1.46, 64.03) = 51.36$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.26$). Post hoc t-tests confirmed that state fear was successfully induced ($P_{cue} > P_{nocue}$; $t(44) = 5.3$, $p < 0.001$). Post hoc t-test confirmed that also state anxiety was successfully induced ($U_{nocue} > N_{nocue}$; $t(44) = 5.03$, $p < 0.001$) (see fig. 2b).

Altogether, considering both the startle reflex and the anxiety rating, state anxiety and state fear could successfully be induced.

Hypotheses testing: Counterirritation and its modulation by anxiety and fear

Hypotheses testing - startle reflex amplitudes: We assumed that counterirritation by pain inhibits the responsiveness to the aversive tones indicated by a decrease in startle reflex amplitudes. Moreover, we suggested that the inhibitory effect of pain on the response to aversive tones is dampened or even abolished by state anxiety, whereas state fear has no effect or only a slightly dampening effect on inhibition. The ANOVA showed a main effect of the runs (baseline, counterirritation) ($F(1,44) = 30.12, p < .001, \eta^2 = .41$) and a main effect of the NPU conditions (N, P, U) ($F(1.76,77.42) = 11.38, p < .001, \eta^2 = .21$) (see fig. 3a). Further t-tests showed that the startle reflex amplitude were in all conditions (P, N, U) significantly higher, when the aversive tones were presented alone (run 1: baseline) compared to the run when the hand was additionally immersed into the hot water bath (run 2: counterirritation). These findings clearly suggested an inhibitory effect of pain on the responsiveness to aversive tones. However, results revealed no significant interaction between both runs (run 1: baseline, run 2: counterirritation) and NPU conditions (N, P, U) ($F(2,88) = 1.41, p = .249, \eta^2 = .031$), indicating that state anxiety and state fear had no influence on tone inhibition. This means, that pain inhibits the responsiveness to aversive tones and that this effect is not influenced by state anxiety and state fear.

Hypotheses testing - Loudness ratings: We assume that counterirritation by pain inhibits the perception of the aversive tones indicated by a decrease in loudness ratings. Moreover, we suggested that the inhibitory effect of pain on aversive tones is dampened or even abolished by anxiety, whereas state fear has no effect or only a slightly dampening effect on inhibition. The ANOVA showed no significant main effect of the runs (baseline, counterirritation) ($F(1,44) = 1.75, p = .19, \eta^2 = .04$) and no significant main effect of the conditions (N, P, and U) ($F(1.61,70.82) = 1.16, p = .31, \eta^2 = .03$). Moreover, there was no significant interaction effect between counterirritation runs and NPU conditions (N, P, U) ($F(2,88) = 1.93, p = .152, \eta^2 = .042$). Our results indicate that pain did not inhibit loudness ratings without any influence of state anxiety and state fear (see fig. 3b).

Discussion

In our study, we investigated if counterirritation by pain inhibits the responsiveness to and perception of aversive but not nociceptive stimuli, which were loud tones in the present case. Pain ratings showed that the hot water of 46 °C, which was supposed to be the counterirritant, was perceived as moderately painful throughout, which is an ideal prerequisite for testing counterirritation. Our study showed that counterirritation by painful hot water decreased the amplitudes of the startle reflex to loud tones. In other words, during painful counterirritation participants were less responsive to aversive tones compared to the runs without painful counterirritation, which is in line with our hypothesis because we assumed that pain has an inhibitory effect on aversiveness in general elicited also by non-noxious stimuli like loud tones.

However, the same effect was not seen when considering the loudness ratings indicating the perception of aversive stimuli, asking for caution in any generalizing interpretation. This was the more surprising as we did not find such a divergence between startle reflex and loudness rating in our earlier study with a similar design (Metzger et al. 2022). The somewhat different assessments of loudness ratings may have been responsible for the divergent outcomes. In the present study, the loudness ratings were assessed retrospectively at the end of each run for overall 10 tone stimuli, making memory effects likely. This rating procedure had, however, the advantage that the induced emotional state (state anxiety or state fear) was not repeatedly interrupted by asking for loudness ratings after each tone. Why may we have found counterirritation effects on the loudness ratings in the previous study but not in the present one? It is reasonable to assume that the period, during which loudness ratings were sampled, played a critical role. In the earlier study, the sampling period lasted about 50 sec containing 1 stimulus, whereas in the present study, the period lasted 8 min containing 10 stimuli. Thus, the present protocol asked much more for a summary rating of loudness, which was based on memorizing loudness experiences over time. This may account for the different results as regards counterirritation effects on loudness ratings in our earlier and present studies. Altogether, our evidence for an inhibitory action of painful hot water on the responsiveness to aversively loud tones from two studies however predominates.

These findings suggest that counterirritation by pain acts supra-modally on all experiences associated with aversive valence. This means that one might replace the postulate “pain inhibits pain”, which seems essential for theories like the “conditioned pain modulation” (CPM) or the “diffuse noxious inhibitory controls” (DNIC), by the wider postulate that “pain inhibits aversiveness”. Pain may also act on brain centers and psychological mechanisms, which monitor the emotional quality of experiences to identify and regulate experiences with negative valence.

At the first glance our findings are counterintuitive, since one might assume that the additional application of another aversive stimulus like pain to a first aversive stimulus like loud tones may lead to a potentiation of defensive reaction, as supposed by the Motivational Priming Theory. According to this theory the responses to concurrent stimuli, which are congruent as regards their emotional valence, are enhanced

(Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998). Thus, the Motivational Priming Theory may better help to explain facilitatory than inhibitory effects.

Indeed, the studies of Algom (Algom, Raphaeli, & Cohen-Raz, 1986, 1987) showed that the concurrent application of painful electrical stimuli and loud tones lead - in contrast to our findings – to an additivity of stimulus effects. In contrast, DNIC and CPM approaches postulates inhibitory and not amplifying effects of two aversive stimuli, namely the effect of pain on pain. However, this inhibition mainly occurs if the inhibitory stimulus of the two stimuli applied is intense and tonic, which was not the case in the studies of Algom and colleagues, who only used moderately strong phasic stimuli.

We assume that our findings may fit to the Adaptation-Level Theory, which refers to the observation that the evaluation of a stimulus depends on the stimulation context in which judgments are made (Rollman, 1979). For example, the painfulness of an intense stimulus can serve as an anchor or point of reference and can decrease the response intensity to a simultaneous or subsequent other pain stimulus. Relating to our present study, this means that the hot water bath, which was rated as moderately painful, may have served as such an anchor, leading to a reduction of the responsiveness to the less aversive tones.

Recent contributions explaining facilitation and inhibition through the interaction of multiple stimuli have been derived from theoretical accounts of Multisensory Systems Integration. It could be shown that the extent of behavioral facilitation and the modulation of neural activity is inversely proportional to the strength of the stimuli presented. This means that interacting weak stimuli lead to facilitation whereas strong interacting stimuli does the opposite and lead to inhibition. This effect is described as “inverse effectiveness” (IE) (Pomper et al., 2013; Rach, Diederich, & Colonius, 2011; Senkowski, Höfle, & Engel, 2014). Since both stimuli used in the present study are intense regarding a stimulation protocol applied in humans, inhibitory effects are likely according to this account. Thus, we think that generalized inhibition elicited by pain is a likely finding in experiments of the present kind.

In addition, we assessed the influence of state anxiety and state fear on the expected inhibitory effect of pain on aversiveness. We assumed that state anxiety and state fear differently influence the inhibition of stimuli with a negative valence, paralleling its divergent effects on pain (Metzger et al., 2019; Rhudy & Meagher, 2000; 2001). Manipulation check showed the expected pattern of negative emotional reactions (anxiety and fear responses) and startle reflex potentiation (anxiety- and fear-potentiated startle), which indicated that state anxiety and state fear were successfully induced. Nevertheless, despite these ideal preconditions, we did not find any effects of state anxiety and state fear on the inhibition of aversive experiences by pain. Maybe, our anxiety and fear induction was not strong enough - as suggested by the only moderate anxiety ratings - to demonstrate effects on inhibition. However, in a previous study by our research group we could find effects of state anxiety and state fear induced by the same NPU paradigm on the perception of aversive painful stimuli (at least in individuals with increased anxiety sensitivity) (Metzger et al., 2019), demonstrating the suitability of this NPU paradigm for affecting the responsiveness to aversive stimuli. Alternatively,

participants may have been overstimulated or emotionally saturated because they had to process aversive tones, pain (hot water) and unpleasant electrical stimuli in parallel. Since pain (hot water bath) is very salient in our experiment, it may also be that participants may have been attentionally distracted from electrical stimulation, which served as UCS, intervening with the classical conditioning of anxiety and fear-reaction. However, our zero finding should also let consider the possibility that state anxiety and state fear did simply not influence the specific form of inhibition under study here, where pain inhibits the responsiveness to other aversive stimuli. Thus, it may well be that the inhibition of negative experiences by pain is resistant to influences like state anxiety and state fear. Similarly, CPM inhibition as important pain modulator has shown to be only little sensitive to anxiety and fear because some studies demonstrated influences other did not (Nahman-Averbuch et al., 2016). It may preserve the functionality of human alarm systems that not all influences on aversive experiences interact.

Limitations and future directions

There are also some limitations worth mentioning. First, the exclusive application of the very short aversive tones (150 msec in duration) in our study may produce problems as regards the external validity because it remains unclear whether counterirritation by pain would also affect the responsiveness to longer more tonic aversive stimuli. It may well be that the counterirritant effect on tonic aversive stimuli may be smaller because the inhibition of counterirritation has to balance the stronger excitation by summing tonic stimuli. Moreover, we could not learn from the present study if our findings indeed demonstrate specific valence dependency. It might be interesting to investigate in future studies if pain modulates experiences produced by neutral stimuli or stimuli with positive valence. Finally, we applied the counterirritation paradigm always in the order baseline first and thereafter counterirritation treatment. Thus, the effects of counterirritation could hardly be distinguished from habituation effects. We can defend our protocol only by the fact that the order baseline and thereafter counterirritation has almost always routinely been used in the past. In future studies, this order effect should be better controlled.

Conclusions

Our study showed that pain inhibits the responsiveness to aversive stimuli (loud tones), which are clearly non-noxious. In other words, counterirritation triggered by pain also reduces processing of aversive stimuli from other sensory modalities. Our findings suggest to widen the claim that “pain inhibits pain” to “pain inhibits aversiveness” whereby different inhibitory mechanisms may be involved in this widening. Future studies on “pain-specific” counterirritation like studies on CPM effects and mechanisms should add non-nociceptive control conditions with aversive stimuli from other sensory modalities in order to increase the external validity of these paradigms.

Figures

Fig. 1 Overview of the experimental procedure. Example of one of the two sequences of the anxiety and fear conditions “predictable shock” (P), “no shock” (N) or “unpredictable shock” (U), the other sequence is reverse. Within each condition a baseline run (1) and a counterirritation run (2) without and with hot water immersion were conducted. Main dependent variables were loudness ratings and startle reflexes to loud tones.

Fig. 2a: Mean and individual data points of startle reflex amplitudes (only run 1 is shown; a) and Fig. 2b: mean and individual data points of anxiety ratings in the three conditions N, P, U of the NPU paradigm; *** $p < 0.001$; N = neutral; P = predictable; U = unpredictable.

Fig. 3a: Mean and individual data points of startle reflex amplitudes and Fig. 3b: mean and individual data points of loudness ratings in run 1 (baseline) and run 2 (counterirritation) in the three conditions of the NPU paradigm N, P, and U; *** $p < 0.001$, n = not significant; N = neutral; P = predictable; U = unpredictable.

References

- Algom, D., Raphaeli, N., & Cohen-Raz, L. (1986). Integration of noxious stimulation across separate somatosensory communications systems: A functional theory of pain. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 12, 92–102.
- Algom, D., Raphaeli, N., & Cohen-Raz, L. (1987). Pain combines additively across different sensory systems: A further support for the functional theory of pain. *Perceptual and Motor Skills*, 65, 619–625.
- Blumenthal, T.D., Cuthbert, B.N., Fillion, D.L., Hackley, S., Lipp, O.V., & van Boxtel A (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1-15.
- Broucker, T. de, Cesaro, P., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinothalamic tract. *Brain*, 113, 1223–1234.
- Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M.T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain*, 160, 2679-2690.
- Green, B.G. (1991). Interactions between chemical and thermal cutaneous stimuli - inhibition (counterirritation) and integration. *Somatosensory and Motor Research*, 8, 301-312.
- Horn, C., Blischke, Y., Kunz, M., & Lautenbacher, S. (2012). Does pain necessarily have an affective component? Negative evidence from blink reflex experiments. *Pain Research & Management*, 17, 15–24.
- Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2015). Modulation of the startle reflex by heat pain: Does threat play a role? *European Journal of Pain*, 19, 216–224.
- Horn-Hofmann, C., Priebe, J. A., Schaller, J., Görlitz, R., & Lautenbacher, S. (2016). Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Experimental Brain Research*, 234, 3649-3658.
- Kunz, M., Scholl, K. E., Schu, U., & Lautenbacher, S. (2006). Gabaergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by use of lorazepam. *Experimental Brain Research*, 175, 363–371.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97, 377–395.
- Lang, P. J., Davis, M., & Öhman, A. (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*, 61, 137–159.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44, 1248–1263.

- Lautenbacher, S., Roscher, S., & Strian, F. (2002). Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): a contribution to the psychophysics of pain inhibition. *European Journal of Pain*, 6, 365-374.
- Lautenbacher, S., Kunz, M., & Burkhardt, S. (2008). The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: Does sex matter? *Pain*, 140, 429-435.
- Lautenbacher, S., Prager, M., & Rollman, G. B. (2007). Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls, and attention: A functional measurement analysis. *Somatosensory & Motor Research*, 24, 189-201.
- Margraf, J., Cwik, J. C., Suppiger, A., & Schneider, S. (2017). *DIPS Open Access: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen*. Ruhr-Universität Bochum (RUB).
- Metzger, S., Poliakov, B., & Lautenbacher, S. (2019). Differential effects of experimentally induced anxiety and fear on pain: The role of anxiety sensitivity. *Journal of Pain Research*, 12, 1791-1801.
- Metzger, S., Horn-Hofmann, C., & Lautenbacher, S. (2022). Counterirritation by pain inhibits responses to and perception of aversive loud tones. *Perception and Motor Skills*, in press.
- Murray, F.S., & Weaver, M.M. (1975). Effects of ipsilateral and contralateral counterirritation on experimentally produced itch in human beings. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 89, 819-826.
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R.R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Psychological factors and conditioned pain modulation: a meta-analysis. *Clinical Journal of Pain*, 32, 541-554.
- Nir, R.R., & Yarnitsky, D. (2015) Conditioned pain modulation. *Current Opinion in Support and Palliative Care*, 9, 131-137.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118, 215-223.
- Pomper, U., Höfle, M., Hauck, M., Kathmann, N., Engel, A. K., & Senkowski, D. (2013). Crossmodal bias of visual input on pain perception and pain-induced beta activity. *NeuroImage*, 66, 469-478.
- Rach, S., Diederich, A., & Colonius, H. (2011). On quantifying multisensory interaction effects in reaction time and detection rate. *Psychological Research*, 75, 77-94.
- Ramaswamy, S., & Wodehouse, T. (2021). Conditioned pain modulation-A comprehensive review. *Neurophysiologie Clinique*, 51, 197-208.
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2001). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 241-245.
- Rhudy Jamie L., & Meagher Mary W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84, 65-75.
- Rollman, G. B. (1979). Signal detection theory pain measures: Empirical validation studies and adaptation-level effects. *Pain*, 6, 9-21.

- Rustamov, N., Tessier, J., Provencher, B., Lehmann, A., & Piché, M. (2016). Inhibitory effects of heterotopic noxious counter-stimulation on perception and brain activity related to A β -fibre activation. *The European Journal of Neuroscience*, 44, 1771–1778.
- Schmitz, A., & Grillon, C. (2012). Assessing fear and anxiety in humans using the threat of predictable and unpredictable aversive events (the NPU-threat test). *Nature Protocols*, 7, 527–532.
- Senkowski, D., Höfle, M., & Engel, A. K. (2014). Crossmodal shaping of pain: A multisensory approach to nociception. *Trends in Cognitive Sciences*, 18, 319–327.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, C. M., & Boyer, M. (1987). Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30, 221–232.
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 23(5), 611–615.

Figure 1

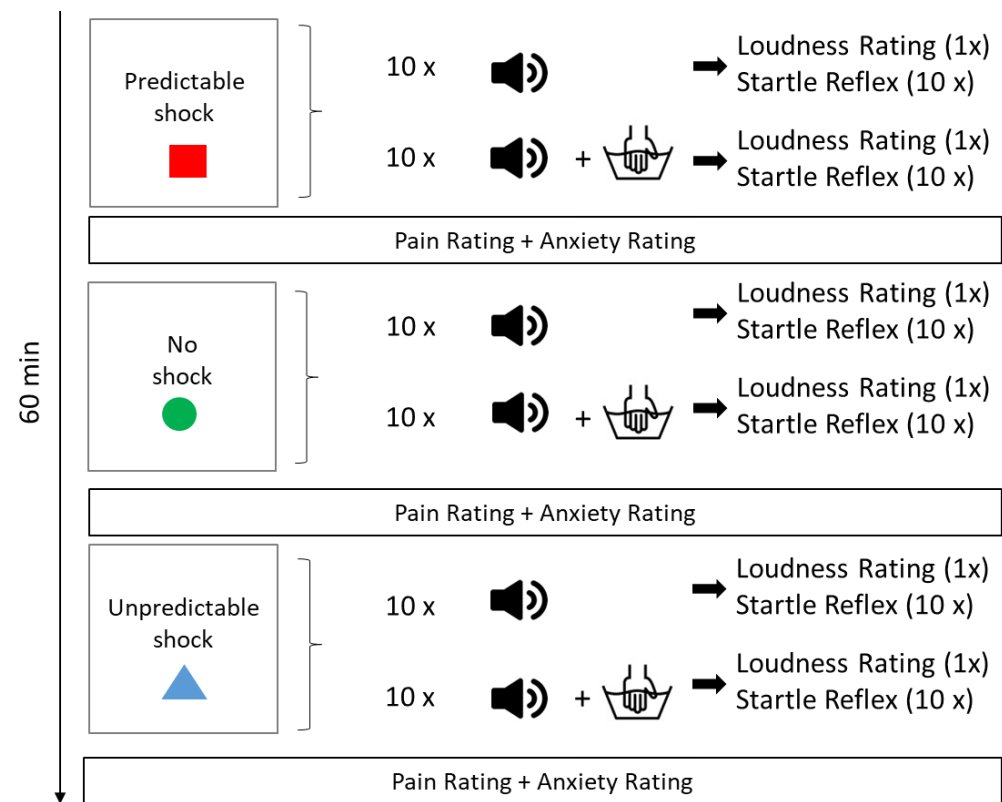


Figure 2

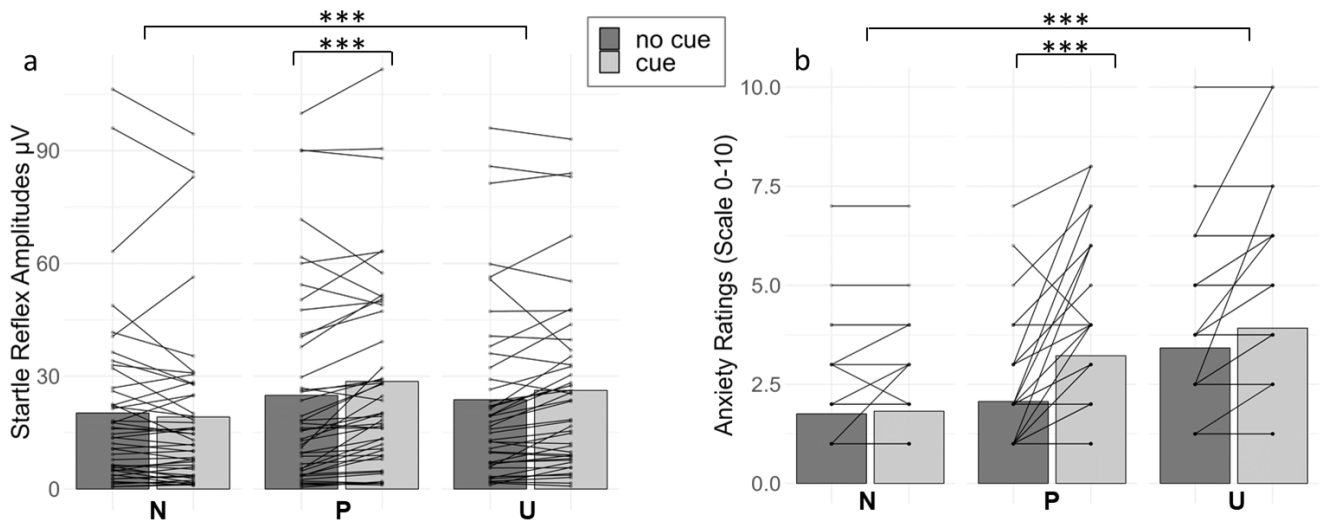


Figure 3

