

# Neue Therapien bei chronischen Schmerzkrankungen

Martin Diens und Herta Flor

*In diesem Übersichtsartikel werden neue Verfahren zur Therapie chronischer Schmerzkrankungen diskutiert, die plastische Veränderungen des Gehirns, die mit chronischen Schmerzen einhergehen, positiv beeinflussen sollen.*

Die neurowissenschaftliche Forschung der letzten Jahre hat eine erstaunliche Plastizität des adulten Gehirns nachgewiesen (Green und Bavelier 2008). Verletzung oder auch Stimulation und Lernen führen zu einem Umbau der Karten in den sensorischen und motorischen Kortexarealen. Diese Veränderungen können mit negativen Erscheinungen wie Schmerz oder Tinnitus assoziiert sein. Darüber hinaus ist die Bedeutung von Lern- und Gedächtnisprozessen gerade auch für das Erleben von Schmerz in den letzten Jahren verstärkt erforscht worden (Flor 2003). Aus dieser Forschung sind neue Therapieverfahren entstanden, die auf eine Beeinflussung der maladaptiven Lern- und Gedächtnisprozesse sowie der plastischen Veränderungen des Gehirns zielen.

## Stimulation und Bewegungstraining

Bei Patienten mit Phantomschmerz kommen verschiedene Stimulationen zum Einsatz.

Durch die Nutzung einer *myoelektrischen* Prothese kommt es in dem Kortexareal, welches vormals für die nun amputierte Gliedmasse zuständig war, zu einem intensiven peripheren Einstrom, einhergehend mit einer ge-

ringeren kortikalen Reorganisation und einem niedrigen Phantomschmerz (Lotze et al. 1999).

Patienten ohne Prothese können von einem *sensorischen Diskriminations-training* profitieren. Hierbei werden Elektroden über dem Amputationsstumpf so verteilt, dass sie den Nerv, der den amputierten Teil des Arms innerviert, erregen. Gereizt wird mit mehreren Elektrodenpaaren und verschiedenen Stimulationsfrequenzen. Die Patienten sollen die Frequenz und den Ort der Stimulation unterscheiden können. Dieses Training wird 90 min/Tag über zwei Wochen durchgeführt. Laut Studien kam es nach diesem Training zu substanziellen Verbesserungen in der Unterscheidung der Reize, weiterhin zu einer verbesserten 2-Punkt-Diskriminierung (dabei wird geprüft, ab welcher Entfernung 2 Reize nicht mehr als 1 Reiz wahrgenommen werden) und einer Abmilderung des Phantomschmerzes. Begleitet wurden diese Verbesserungen von (mittels Elektroenzephalografie [EEG] erhobenen) Veränderungen der kortikalen Reorganisation. Die Ausdehnung der Mundregion in das vormalige Handgebiet konnte zu einer normalen Position der Mundrepräsentation hin verändert werden (Flor

et al. 2001). Auch eine asynchrone Stimulation des Stumpfes und der Lippe führte zu einer signifikanten Reduktion des Phantomschmerzes (Huse et al. 2001). Somit scheint eine Trennung überlappender und für Schmerz zuständiger kortikaler Netzwerke sinnvoll und indiziert.

Bei Patienten mit CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom) fanden sich ähnliche Ergebnisse. Ein aktives (mit dem Fokus der Aufmerksamkeit auf die Stimulation) Diskriminieren taktiler Reize führte zu einer Minderung der Schmerzintensität und einer Verbesserung der 2-Punkt-Diskriminierung im Vergleich zu einer passiven Reizung (Moseley et al. 2008). Ebenfalls verbesserte sich die räumliche Diskriminationsfähigkeit bei einer hebbischen taktilen Ko-Aktivierungsaufgabe, bei der zwei nicht überlappende rezeptive Felder gleichzeitig gereizt werden (Maihofner und DeCol 2007). Somit stellt sich die Frage, ob eine aktive Stimulation notwendig ist oder eine passive Stimulation als ausreichend erachtet werden kann. In Studien an Ratten konnte gezeigt werden, dass ein assoziatives (hebbisches) Verknüpfen taktiler Reize zu einer selektiven Vergrößerung der kortikalen Areale führt, welche sowohl die stimulierten Gebiete als auch die korrespondierenden rezeptiven Felder repräsentieren (Godde et al. 1996). Bei gesunden Probanden führte die verknüpfte taktile Reizung zu einer verbesserten räumlichen Diskriminierung (Godde et al. 1996; Godde et al. 2000) und ging mit einer mittels Magnetenzephalografie (MEG) gemessenen Verschiebung des primären somatosensorischen Kortex (welcher

das stimulierte Gebiet repräsentiert) einher (Godde et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass durch Ko-Aktivierung hervorgerufene schnelle plastische Prozesse zu Veränderungen auf kortikaler und auf Wahrnehmungsebene führen und darauf basieren. Es ist möglich, dass bei gesunden Kontrollen eine passive Stimulation ohne Aufgabe für eine Veränderung auf Wahrnehmungs- und kortikaler Ebene ausreicht, während bei Patienten, die Reize schlechter diskriminieren können, eine aktive Reizung für eine Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit (und Schmerzstärke) nötig ist.

### Spiegeltraining und motorisches Vorstellungstraining

Veränderungen der Reorganisation bei Patienten mit Phantomschmerz können durch die Benutzung eines Spiegels rückgängig gemacht werden. Wird die intakte Hand vor einem Spiegel so bewegt, dass der visuelle Eindruck entsteht, man sehe die amputierte Hand, kann eine verbesserte Bewegungsfähigkeit des Phantomglieds sowie ein verringertes Schmerzempfinden erreicht werden (Ramachandran et al. 1995). Bei beinamputierten Patienten zeigte sich bei Bewegungen vor einem Spiegel eine signifikant höhere Anzahl an Bewegungen im Phantom (Brodie et al. 2005). Eine einmalige Spiegelintervention führte zu einem lebhafteren Gewahrsein des Phantoms und einer neuen oder verbesserten Fähigkeit dieses zu bewegen (Hunter et al. 2005). Neben Bewegungen vor einem Spiegel zeigte sich auch bei Bewegung ohne Spiegel eine Verringerung des Phantomschmerzes sowie der Phantomempfindungen (Brodie et al. 2007). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, die auf einer einmaligen Intervention beruhen, zeigte sich bei beinamputierten Patienten nach vier Wochen Spiegeltraining ein signifikanter Rückgang des Phantomschmerzes im Vergleich zu einem Training mit einem verdeckten Spiegel oder mentaler Visualisierung (Chan et al. 2007). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass visuelles Feed-

ack den Phantomschmerz beeinflussen kann, was durch andere Arbeiten bestätigt wird, die zeigen, dass «Sehen» Vorrang über die anderen Sinne (auch Berührung) hat, wenn sich visuelle Informationen und jene eines anderen Sinns widersprechen (Rock und Victor 1964; Halligan et al. 1996). Die Vorstellung von Bewegungen des amputierten Gliedes führte bei funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) zu Aktivierungen des primären sensorisch-motorischen Kortex, die das amputierte Glied repräsentieren (Erslund et al. 1996; Lotze et al. 2001; Roux et al. 2001; Roux et al. 2005). Die Ergebnisse einer Studie, die transkranielle Magnetstimulation (TMS) verwendet, zeigte, dass empfundene Phantombewegungen durch eine Stimulation über dem die amputierte Hand repräsentierenden motorischen Kortex ausgelöst werden können (Mercier et al. 2006), und weist damit in die gleiche Richtung. Dabei wird durch einen magnetischen Impuls der TMS-Spule in den darunterliegenden Nervenzellen ein elektrischer Strom induziert, der dann zur Empfindung der Phantombewegung führt. Dies lässt den Schluss zu, dass das ehemalige Handareal nun das Phantom repräsentiert.

Auch *Vorstellungstraining* kann die kortikale Karte, die das amputierte Glied repräsentiert, beeinflussen und den Phantomschmerz reduzieren (Giraux und Sirigu 2003; MacIver et al. 2008). Dies klingt widersprüchlich zur oben beschriebenen Studie (Chan et al. 2007), bei der keine schmerzbezogenen Veränderungen nach Vorstellung auftraten. Jedoch könnten sich die Vorstellungen unterschieden haben, und es wurden auch keine kortikalen Veränderungen erhoben. Diese Studien deuten darauf hin, dass eine Modifizierung des Inputs zu beeinträchtigten Gehirnregionen die Schmerzempfindung verändern könnte.

Bei Patienten mit CRPS wurde ein *dreiteiliges Trainingsprogramm* angewendet (Moseley 2004; Moseley 2005). Dieses umfasste eine Erkennungsaufgabe für die Seite der Hände (das Bild

einer Hand musste als eine linke oder rechte Hand erkannt werden), vorgestellte Bewegung der beeinträchtigten Hand sowie Spiegeltraining (Patienten sollten die auf einem Bild gezeigte Position beider Hände nachstellen und dabei das Spiegelbild der nicht beeinträchtigten Hand beobachten). Die Aufgaben wurden in der genannten Reihenfolge geübt. Nach einem zweiwöchigen Training war der Schmerz signifikant reduziert. Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit Phantomschmerz und CRPS reproduziert werden (Moseley 2006). In einer weiteren Studie bei CRPS wurden Einschätzungen verringerter Schmerzen während und nach einem Spiegeltraining gefunden (McCabe et al. 2005). Während einer fMRI-Messung sollten CRPS-Patienten mit dystonischen Handpositionen echte und vorgestellte Handbewegungen ausführen (Gieteling et al. 2008). Im Vergleich mit gesunden Probanden zeigten sich bei den Patienten bei vorgestellten Bewegungen der beeinträchtigten Hand unter anderem eine verringerte Aktivierung des ipsilateralen prämotorischen Kortex und des angrenzenden präfrontalen Kortex. Auf der kontralateralen Seite war eine verringerte Aktivierung im inferioren parietalen sowie im angrenzenden primären sensorischen Kortex zu beobachten. Patienten und Kontrollen wiesen keine Unterschiede bei echten Bewegungen oder bei vorgestellten Bewegungen der nicht beeinträchtigten Hand auf. Dies bedeutet, dass nur der Teil des Gehirns, der die beeinträchtigte Hand repräsentiert, verändert ist.

### Neurofeedback und Stimulationsverfahren

Ziel dieser Verfahren ist die Beeinflussung des Gehirns direkt in betroffenen Arealen. Mittels Neurofeedback können Aktivierungen im Gehirn rückgemeldet werden. Verwendet werden dazu EEG oder fMRT. Dabei stellt der rostrale anteriore zinguläre Kortex (rACC) – eine Region, die mit der Verarbeitung von Schmerz assoziiert ist – einen wichtigen Gehirnbe-

reich dar. Nach Regulation des rACC zeigten sich korrespondierende Veränderungen in der Schmerz Wahrnehmung bei schmerzhaften Hitzereizen (deCharms et al. 2005). Patienten mit chronischem Schmerz, die auf diese Weise trainiert wurden, berichteten auch noch nach dem Training von einem reduzierten Schmerzempfinden. Um eine Schmerzreduktion zu erreichen, kann das Gehirn mit nicht-invasiven Techniken wie TMS stimuliert werden. 60 Patienten, die auf keine Medikamente ansprachen, zeigten eine signifikant höhere Schmerzreduktion als Patienten, die mit simuliertem oder auch sham-TMS behandelt wurden (22 vs. 7,8%). Das Schmerzlevel konnte bei 65 Prozent der Patienten reduziert werden. Auch wenn nicht alle Patienten profitieren konnten, sind die Ergebnisse dennoch vielversprechend (Lefaucheur et al. 2004).

### Eigenschaften von Extinktion

Beim Lernen von schmerzbezogenem Verhalten kann es leicht zu einer Generalisierung der Reize kommen. Auf der anderen Seite ist die Extinktion oder das Verlernen von Schmerz spezifisch (Myers und Davis 2007). Dementsprechend ist es wesentlich schwerer, einen Patienten zu trainieren schmerzbezogenes Verhalten zu verlernen, als dieses zu lernen. Dabei wird nicht nur eine alte Gedächtnisspur gelöscht, sondern auch ein neuer unterdrückender Prozess gelernt. Weiter Charakteristiken der Extinktion sind, dass Veränderungen des Gedächtnisses mit der Zeit verblassen, wohingegen emotionale Inhalte mit der Zeit stärker werden. Zusätzlich kann ein veränderter Kontext die verlernten Gedächtnisinhalte reaktivieren (*renewal*). Ausserdem ist das Verhalten durch die Generalisierung für die Extinktion sehr resistent. Schliesslich können auch stressvolle Ereignisse wie zum Beispiel eine neue Schmerzepisode als unkonditionierter Reiz wirken und das verlernte Verhalten reaktivieren (*reinstatement*). Gerade bei chronischen Schmerzpa-

tienten ist dieser Prozess problematisch, da eine neue Stress- und Schmerzepisode wahrscheinlich ist. Eine Behandlung sollte dementsprechend häufige Sitzungen in kurzer Zeit und variierten Kontexten in Zeiten mit viel und wenig Stress umfassen. Ein Erfolg kann durch spezifische operante Extinktionstrainings, aber auch durch kognitive Verhaltenstherapie (Thieme et al. 2005; Thieme et al. 2006) oder Biofeedbackmethoden erreicht werden.

### Kombinierte Verhaltenstherapie und pharmakologische Intervention

Verhaltenstherapie mit dem Ziel, Schmerzverhalten zu löschen sowie gesundes Verhalten wieder zu erlernen, kann auch schmerzbezogene Gehirnprozesse verändern. Bei Angststörungen beispielsweise zeigte sich nach Konfrontation mit dem angstbesetzten Reiz mit oder ohne zusätzliche pharmakologische Intervention eine veränderte Verarbeitung von störungsbezogenen Reizen im Gehirn (Paquette et al. 2005). Eine veränderte Verarbeitung von Schmerzreizen nach einer Verhaltenstherapie ist auch bei Schmerzpatienten zu erwarten; Studien liegen bis jetzt noch nicht vor. Die Gabe des partiellen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor-Agonisten D-Cycloserin bewirkt eine schnellere Löschung aversiver Erinnerungen. Der Prozess des Verlernens könnte so durch Medikamente verstärkt werden. Bisher wurde dieses Medikament gemeinsam mit Konfrontationstraining bei Angststörungen und Zwang gegeben (Ressler et al. 2004; Hofmann et al. 2006; Guastella et al. 2007; Kushner et al. 2007; Guastella et al. 2008; Wilhelm et al. 2008). Bei Ratten konnte durch D-Cycloserin eine Reduktion des neurophatischen Schmerzverhaltens (Millecamps et al. 2007) und ein reduziertes Suchen von Alkohol (Vengeliene et al. 2008) beobachtet werden. Weiterhin konnten Cannabinoide als wichtige Modulatoren von Lösungsprozessen identifiziert werden (Marsicano et al. 2002; Wotjak 2005). Da Schmerz generell die Erreg-

barkeit erhöht, könnten Substanzen wie Gabapentin oder Pregabalin, welche Erregung verringern, ebenfalls Lösungsprozesse verstärken.

### Schlussfolgerung

Auf der Basis neurowissenschaftlicher Forschung, die zeigen konnte, dass chronischer Schmerz mit maladaptiven Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen assoziiert ist, wurden neue Interventionsmethoden zur Beeinflussung der Gehirnaktivität entwickelt. Dazu gehören Stimulation, Spiegel- oder motorisches Vorstellungstraining sowie Extinktionstraining. Der Entstehung von chronischen Schmerzen sollte möglichst früh durch pharmakologische und psychologische Interventionen vorgebeugt werden, um die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses zu verhindern. Weitere Forschung könnte mit virtueller Realität arbeiten, um die Idee des Spiegeltrainings noch realistischer umzusetzen. Beim Neurofeedback könnte sich zukünftige Forschung mit der differenziellen Hoch- und Herunterregulierung verschiedener Hirnregionen beschäftigen. ◆



*Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Martin Diers  
Prof. Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Herta Flor  
Institut für Neuropsychologie  
und Klinische Psychologie  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,  
Universität Heidelberg, J5  
D-68159 Mannheim*

*Interessenkonflikte: keine*

*Die Literaturliste ist zu finden in der Onlinefassung  
[www.rosenfluh.ch/2009/psychiatrie-neurologie-nr-03-2009.html](http://www.rosenfluh.ch/2009/psychiatrie-neurologie-nr-03-2009.html)*

## Literatur:

1. Brodie EE, Whyte A, Niven CA: Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a «virtual» limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *Eur J Pain* 2007; 11: 428-436.
2. Brodie EE, Whyte A, Waller B: Increased motor control of a phantom leg in humans learned from the visual feedback of a virtual leg. *Neurosci Lett* 2003; 341: 167-169.
3. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 2007; 357: 2206-2207.
4. deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, Gabrieli JD, Mackey SC: Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18626-18631.
5. Erslund L, Rosén G, Lundervold A, Smievoll AI, Tillung T, Hugdahl S, Hugdahl K: Phantom limb imaginary fingertapping causes primary motor cortex activation: an fMRI study. *Neuro Report* 1996; 8: 207-210.
6. Flor H: Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med* 2003; 66-72.
7. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S: Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *The Lancet* 2001; 375: 1763-1764.
8. Gieteling EW, van Rijn MA, de Jong BM, Hoogduin JM, Renken R, van Hilten JJ, Leenders KL: Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome type 1 with dystonia. *Pain* 2008; 134: 302-309.
9. Giraux P, Sirigu A: Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *Neuroimage* 2003; 20 Suppl 1: 107-111.
10. Godde B, Ehrhardt J, Braun C: Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex. *Neuroreport* 2003; 14: 543-546.
11. Godde B, Spengler F, Dinse HR: Associative pairing of tactile stimulation induces somatosensory cortical reorganization in rats and humans. *Neuroreport* 1996; 8: 281-285.
12. Godde B, Stauffenberg B, Spengler F, Dinse HR: Tactile coactivation-induced changes in spatial discrimination performance. *J Neurosci* 2000; 20: 1597-1604.
13. Green CS, Bavelier D: Exercising your brain: a review of human brain plasticity and training-induced learning. *Psychol Aging* 2008; 23: 692-701.
14. Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R: A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 466-471.
15. Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, Rapee RM, Gaston JE, Mitchell P, Dadds MR: A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 544-549.
16. Halligan PW, Hunt M, Marshall JC, Wade DT: When seeing is feeling; acquired synaesthesia or phantom touch? *Neurocase* 1996; 2: 21-29.
17. Hofmann SG, Pollack MH, Otto MV: Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with D-cycloserine. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 208-217.
18. Hunter JP, Katz J, Davis KD: The effect of tactile and visual sensory inputs on phantom limb awareness. *Brain* 2003; 126: 579-589.
19. Huse E, Preissl H, Larbig W, Birbaumer N: Phantom limb pain. *Lancet* 2001; 358: 1015.
20. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, McCabe J, Peterson J, Foa EB: D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 835-838.
21. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 612-616.
22. Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N: Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 2001; 124: 2268-2277.
23. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H: Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganisation and phantom limb pain? *Nature Neuroscience* 1999; 2: 501-502.
24. MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T: Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 2008; 131: 2181-2191.
25. Maihofner C, DeCol R: Decreased perceptual learning ability in complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2007; 11: 903-909.
26. Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglerberger W, Di Marzo V, Lutz B: The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002; 418: 530-534.
27. McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR: A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 97-101.
28. Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A: Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain* 2006; 129: 2202-2210.
29. Millicamps M, Centeno MV, Berra HH, Rudick CN, Lavarello S, Tkatch T, Apkarian AV: D-cycloserine reduces neuropathic pain behavior through limbic NMDA-mediated circuitry. *Pain* 2007; 132: 108-123.
30. Moseley GL: Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 108: 192-198.
31. Moseley GL: Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain* 2005; 114: 54-61.
32. Moseley GL: Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 2129-2134.
33. Moseley GL, Zalucki NM, Wiech K: Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain* 2008; 137: 600-608.
34. Myers KM, Davis M: Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 120-150.
35. Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgoin P, Beaugard M: «Change the mind and you change the brain»: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003; 18: 401-409.
36. Ramchandran VS, Rogers Ramchandran D, Cobb S: Touching the phantom limb. *Nature* 1995; 377: 489-490.
37. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graep K, Zimand E, Hodges L, Davis M: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1136-1144.
38. Rock I, Victor J: Vision and Touch: An Experimentally Created Conflict between the Two Senses. *Science* 1964; 143: 594-596.
39. Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, Berry I: Virtual movements activate primary sensorimotor areas in amputees: report of three cases. *Neurosurgery* 2001; 49: 736-742.
40. Roux FE, Lotterie JA, Cassol E, Lazorthes Y, Sol JC, Berry I: Cortical areas involved in virtual movement of phantom limbs: comparison with normal subjects. *Neurosurgery* 2003; 53: 1342-1353.
41. Thieme K, Flor H, Turk DC: Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R121.
42. Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H: Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 314-320.
43. Vengeliene V, Kiefer F, Spanagel R: D-cycloserine facilitates extinction of conditioned alcohol-seeking behaviour in rats. *Alcohol* 2008; 43: 626-629.
44. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearson GD, Reese HE, Cannistraro P, Jenike MA, Rauch SL: Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 335-341; quiz 409.
45. Wotjak CT: Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 659-670.