



Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH) als Folge von emotionaler Deprivation und psychischer Traumatisierung in der Kindheit

Konsequenzen für die Schmerztherapie

Einleitung

Schmerz wurde sehr lange ausschließlich als Warnsignal für eine Gewebs- bzw. Nervenschädigung verstanden. Die vorherrschende Vorstellung der Schmerzverarbeitung im zentralen Nervensystem hatte viel Ähnlichkeit mit einer Art „Telefonkabel“, das Aktionspotenziale von einem Ort zu einem anderen leitet, in denen Informationen über Beginn, Dauer, Stärke, Lokalisation und Qualität eines peripheren nozizeptiven Reizes codiert sind [126]. Erstmals widersprachen Melzack und Wall [78] diesem reduktionistischen Reiz-Reaktions-Konzept und stellten die These auf, dass dieses sensorische System auf Rückenmarksebene durch ein vom Gehirn absteigendes hemmendes Kontrollsystem moduliert werden kann. Dieses hemmende System konnte Mitte der 1980er Jahre schließlich auch nachgewiesen werden [7]. In Verbindung mit der Entdeckung der Enkephaline und Endorphine [47, 53] führte dies zu einer verstärkten Erforschung hemmender Schmerzmechanismen, während Faktoren, welche schmerzverstärkend wirksam werden können, in der Forschung lange unberücksichtigt blieben. Erst später konnten zentrale Sensitivierungsprozesse nachgewiesen werden, durch die deutlich wurde, dass Schmerz nicht ausschließlich peripher bedingt

sein muss, sondern durch neuronale Reizverstärkungsmechanismen wesentlich verstärkt oder auch gänzlich erklärt werden kann [123]. Dies führte schließlich zu der Erkenntnis, dass auch ohne jedweden schadhafte peripheren Input zentralnervös Schmerzempfindung entstehen kann und dass sich dieser Schmerz von einem Schmerz, der durch einen nozizeptiven Stimulus peripher ausgelöst wird, in der subjektiven Wahrnehmung von Schmerzpatienten nicht unterscheiden lässt (vgl. [26, 126]). Neu ist die Erkenntnis, dass diese Schmerzsensibilisierung auch direkt den neuroendokrinen Einwirkungen des Stresserlebens unterliegt. Für die durch Distress ausgelösten zentralen Mechanismen, die zu einem erhöhten Schmerzempfinden führen können, wurde in den letzten Jahren von Grundlagenforschern der Begriff „Stressinduzierte Hyperalgesie“ (SIH) eingeführt [54, 58, 98]. Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst die dazu tierexperimentell und am Menschen bzw. an Patientengruppen durchgeführten Studien zusammen und skizziert grundlegende Konsequenzen für die Schmerztherapie.

Bis heute werden diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse von einem großen Teil der Ärzte und Gutachter nicht zur Kenntnis genommen. Bei vielen Schmerzpatienten, bei denen zentrale Mechanismen der Hyperalgesie

zugrunde liegen, werden die Schmerzen als Ausdruck von Aggravation oder gar Simulation fehlinterpretiert. Dass es sich dabei um ein neurobiologisch induziertes Phänomen handeln könnte, wird nicht in Betracht gezogen. Bis heute herrscht bei vielen chronischen Schmerzpatienten, ebenso wie bei vielen ihrer Ärzte, noch die Vorstellung vor, dass Schmerz nur infolge einer Gewebeschädigung entstehen kann, und die Stärke des Schmerzes dem Ausmaß der Gewebeschädigung entspricht. Dieses Mitte des 17. Jahrhunderts von Descartes postulierte reduktionistische Schmerzverständnis hat bis heute weitreichende Folgen für Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzpatienten und führt nicht zuletzt zu enormen Kosten im Gesundheitswesen [10, 14, 37, 51].

Neurobiologische Zusammenhänge zwischen Schmerz- und Stressverarbeitung

Emotionale und kognitive Einflussfaktoren wirken auf das Schmerzempfinden modulierend [17, 18, 38, 124]. Ist das Einwirken negativer Emotionen kurz und intensiv (z. B. körperliches Trauma), so führt dies zur Einschränkung der Schmerzwahrnehmung („Stressinduzierte Hypalgesie“), während über längere Zeit einwirkende und indivi-

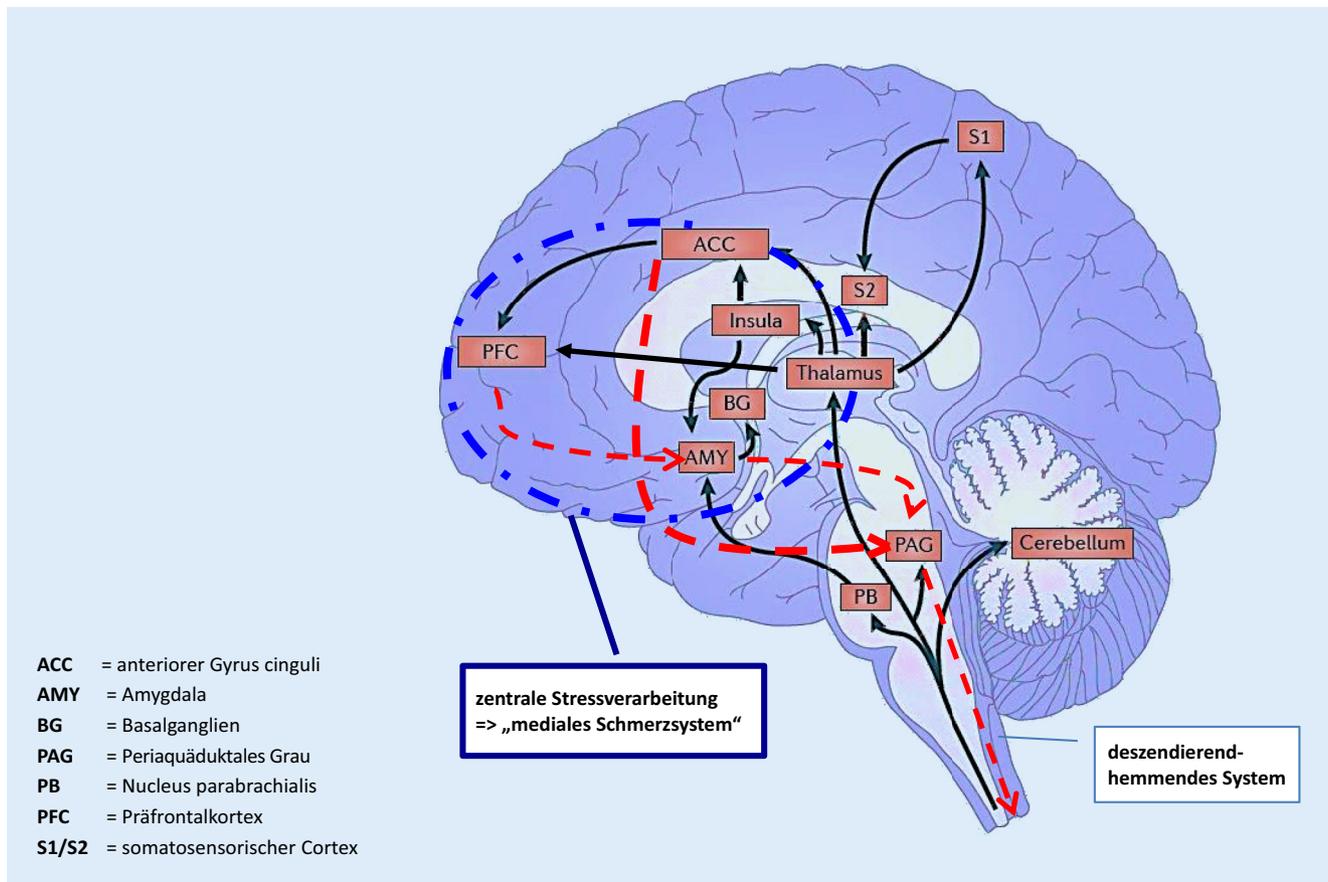


Abb. 1 ▲ Schmerzverarbeitung im Gehirn

duell nicht bewältigbare psychosoziale Belastungen zu negativen Emotionen (Angst, Depression) und schließlich zu anhaltendem Distress führen, und eine Senkung der Schmerzschwelle und damit eine verstärkte Schmerzwahrnehmung („Hyperalgesie“) zur Folge haben [87, 86, 96, 97, 128]. Dass die Schmerzempfindlichkeit bei Patienten mit somatoformen Schmerzen im Vergleich zu Patienten mit nozizeptiven Schmerzen messbar erhöht ist, konnte mit algometrischen Methoden gezeigt werden [36]. Unterschiede zwischen verschiedenen Schmerzqualitäten – wie sie bei Patienten mit depressiven Störungen gezeigt wurden [6] – sind bei somatoformen Schmerzstörungen bisher allerdings noch nicht hinreichend untersucht. Bei Fibromyalgiesyndrom- und auch bei orofacialen Gesichtsschmerzpatienten zeigten sich in der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) bei allen Schmerzqualitäten eine erhöhte Sensibilisierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen [11, 93].

In zwei prospektiven Studien [62] ließen sich eine zeitlich enge Verknüpfung zwischen dem Auftreten einer chronischen Schmerzsymptomatik ohne nachweisbare Gewebeschädigung und einer anhaltend belasteten äußeren Stresssituation belegen und die pathogenetische Bedeutung belastender Lebensereignisse bestätigen. Trafen diese bei den Probanden auf erhöhte Werte für Angst und ängstliche Selbstbeobachtung sowie auf eine bereits zuvor vorhandene körperliche Beschwerdesymptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität, stieg das Risiko für das Auftreten eines Fibromyalgiesyndroms (FMS) in einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten um das 20fache.

Bei der Untersuchung von gesunden Freiwilligen im Labor konnte gezeigt werden, dass Personen mit hohen Werten für eine ängstliche Grundpersönlichkeit bei der Applikation eines nozizeptiven Reizes signifikant mehr Schmerzenangaben als jene, bei denen eine sol-

che Grundpersönlichkeit nicht bestand [110]. Vergleichbare Zusammenhänge wurden auch in einer ganzen Reihe von Studien zu postoperativer Schmerzstärke und präoperativer Angst gefunden [57, 92, 117]. Bei der Untersuchung verschiedener Gruppen chronischer Schmerzpatienten wurde deutlich, dass viele bereits lange vor Beginn der Schmerzsymptomatik unter einer Angsterkrankung litten [63]. Negative Affekte, v. a. Angst, ebenso wie antizipatorische Unsicherheit hinsichtlich der Einschätzung eines Schmerzreizes bzw. der Bewertung des Schmerzgeschehens, nehmen über das Periaquäduktale Grau (PAG) Einfluss auf das deszendierend-hemmende System und verstärkt dadurch das individuelle Schmerzerleben, d. h. tragen zur Hyperalgesie bei [16, 128]. Als Botenstoffe eine wesentliche Rolle spielen dabei Neuropeptid Y (NPY) und das Neuropeptid Cholezystokinin (CCK): Anhaltender Distress führt zum Rückgang der Aktivierung von NPY, das

in den Bereichen von Amygdala, PAG sowie auf spinaler Ebene schmerzreduzierend wirksam ist. NPY wird auch eine wesentliche Rolle beim Auftreten chronischer Schmerzen im Rahmen einer posttraumatischen Belastungsstörung zugeschrieben [105]. Parallel dazu kommt es zu einer verstärkten CCK-Ausschüttung; seine Interaktion mit dem CCK-2-Rezeptor verstärkt das Schmerzempfinden [13, 66]. Cholezystokinin ist auch hinsichtlich seiner Bedeutung bei der Vermittlung Nocebo-induzierter Schmerzen gut untersucht [8], d. h. es geht dabei um die Wechselwirkungen zwischen negativer Erwartungshaltung bzw. individuellem Angsterleben und Schmerzempfinden (▣ Abb. 1 und 2). Ebenfalls im Hirnstamm führt die mit Angst verbundene Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon über eine Aktivierung von Locus coeruleus und Sympathikus zu einem vegetativen Hyperarousal und damit zu einer erhöhten Neigung zur Somatisierung. Dieser Mechanismus dürfte auch den körperlichen Auswirkungen (z. B. muskulären Verspannungen) von „hausgemachtem“ Stress im Rahmen eines zwanghaft-perfektionistischen Persönlichkeitsstils zugrunde liegen [70, 84].

Periphere Schmerzreize werden nach Umschaltung im Hinterhorn des Rückenmarks vom ersten auf das zweite Neuron zum Thalamus geleitet. Von den lateralen Thalamuskernen erfolgt eine Umschaltung in Richtung des somatosensorischen Cortex, wo eine „topografische Verortung“ der Schmerzreize stattfindet („Homunculus“). Darüber hinaus wird die Reizstärke festgestellt, ohne dass dies jedoch bereits die Schmerzstärke wäre. Letztere wird vielmehr durch die Aktivierung anderer Hirnareale bedingt, die von den medialen Kernen des Thalamus ausgeht. Dabei handelt es sich um den rostralen und dorsalen anterioren Gyrus cinguli, die vordere Insula, Amygdala, Hippocampus und verschiedene Bereiche des Präfrontalcortex. Alle diese Bereiche sind auch Teil des zentralen Stressverarbeitungssystems, d. h. Stress und Schmerz werden letztlich in denselben Hirnbereichen verarbeitet.

In Netzwerken, in denen der vordere Gyrus cinguli eine wesentliche Funktion

Schmerz DOI 10.1007/s00482-016-0107-8

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016

U. T. Egle · N. Eglhoff · R. von Känel

Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH) als Folge von emotionaler Deprivation und psychischer Traumatisierung in der Kindheit. Konsequenzen für die Schmerztherapie

Zusammenfassung

Die Schmerzforschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass bei vielen chronischen Schmerzstörungen Ausmaß und Stärke des individuell erlebten Schmerzes nicht mit dem Ausmaß der peripheren Gewebeschädigung oder der Aktivität der primär-afferenten und der spinal-nozizeptiven neuronalen Bahnen korrelieren. Insbesondere Stress und Angst üben einen modulierenden Einfluss auf das Schmerzerleben aus, wobei Art, Dauer und Schwere des Stressors sowie biographisch frühe Prägungen bei der Ausreifung des Stress- wie des Schmerzverarbeitungssystems bedeutsam sind. Bei einigen chronischen Schmerzstörungen, z. B. Fibromyalgiesyndrom, craniomandibuläre Dysfunktion (CMD)

oder somatoforme Schmerzstörung, ist kein relevanter peripherer Input nachweisbar. Die Arbeit gibt einen Überblick über Studien, welche tierexperimentell ebenso wie beim Menschen die neurobiologischen Mechanismen und neuronalen Botenstoffe bei der stressinduzierten Hyperalgesie untersuchen. Daraus werden Konsequenzen für die aktuelle wie künftige Schmerztherapie abgeleitet.

Schlüsselwörter

Stressinduzierte Hyperalgesie · Kindheitstraumatisierung · Bindung · Fibromyalgiesyndrom · Somatoforme Schmerzstörung

Stress-induced hyperalgesia (SIH) as a consequence of emotional deprivation and psychosocial traumatization in childhood. Implications for the treatment of chronic pain

Abstract

It is now widely recognized that in many chronic pain syndromes the intensity and severity of individually perceived pain does not correlate consistently with the degree of peripheral nervous system tissue damage or with the intensity of primary afferent or spinal nociceptive neurone activity. In particular, stress and anxiety exert modulatory influences on pain depending on the nature, duration and intensity of the stressor and developmental influences on the maturation of the stress as well as the pain system. In some chronic pain syndromes, e. g. fibromyalgia, TMD or somatoform

disorders, no nociceptive or neuropathic input is detectable. We summarise the studies investigating the neural substrates and neurobiological mechanisms of stress-induced hyperalgesia (SIH) in animals and humans. The review provides new perspectives and challenges for the current and future treatment of chronic pain.

Keywords

Stress induced hyperalgesia · Childhood traumatization · Attachment · Fibromyalgia · Somatoform pain disorder

hat, erfolgt eine emotionale Bewertung des Schmerzreizes. Gleichzeitig kann die affektive Verfassung (z. B. Depression, Angst, Katastrophisieren) Einfluss auf das Schmerzerleben nehmen [17, 118]. Das Erleben von Zurückweisung und sozialer Ausgrenzung bewirkt über eine Aktivierung im Bereich des dorsalen anterioren Gyrus cinguli (dACC) ein verstärktes Schmerzerleben [39]. Bereiche des Präfrontalcortex sind für die kognitive Bewertung der Situation zuständig.

Ist diese nicht möglich, z. B. infolge katastrophisierendem Coping, so führt dies zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung [17, 59]. Soziale Unterstützung kann diese Bewertung positiv beeinflussen. Ist eine emotional Sicherheit gebende Haupt Bezugsperson präsent, so führt die damit verbundene Aktivierung des ventromedialen Präfrontalcortex experimentell zu Schmerzdämpfung [40].

Durch diese Verknüpfungen ist es möglich, dass Schmerz nicht nur als

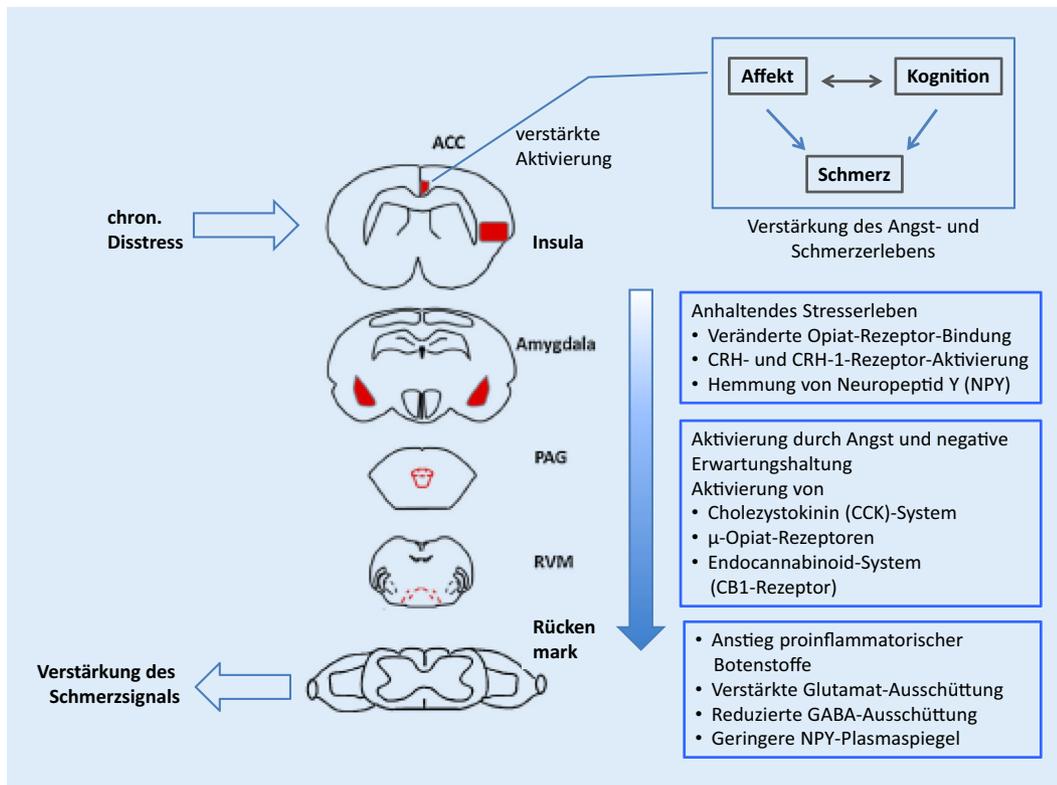


Abb. 2 ◀ Neurobiologische Mechanismen bei SIH. (Modifiziert nach [90]). ACC = anteriorer Gyrus cinguli, PAG = periaquäduktales Grau, RVM = rostrо-ventrale Medulla

Folge einer Gewebe- oder Nervenschädigung, sondern auch infolge einer psychosozialen Belastungssituation bzw. der Reaktivierung einer solchen aus der Vergangenheit auftreten kann. Die Ausschüttung des zentralen Stresshormons Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) führt darüber hinaus zu einer Einflussnahme auf Bereiche des Hirnstamms. Das periaquäduktale Grau (PAG) sowie die rostro-ventrale Medulla (RVM) sind Ausgangspunkt des deszendierend-hemmenden Schmerzsystems. Diese deszendierend-hemmenden Schmerzbahnen modulieren die Umschaltung peripherer Schmerzreize vom ersten auf das zweite Neuron im Bereich des Hinterhorns auf spinaler Ebene. Während akute Stresssituationen darüber zu einer kurzzeitigen Schmerzunterdrückung führen, bewirken anhaltende Stresssituationen ebenso wie eine negative emotionale Verfassung, v. a. anhaltende Angst, eine Senkung der Schmerzschwelle und damit eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit [16, 52, 90, 128].

Bei Patienten mit somatoformer Schmerzstörung, also ohne relevanten nozizeptiv oder neuropathisch determi-

nierten Input, kommt es sowohl bei der Applikation peripherer Schmerzreize als auch bei der Applikation von Leistungsstress, im Vergleich zu Gesunden, zu einer signifikant stärkeren Aktivierung von Amygdala, Hippocampus und vorderem Gyrus cinguli, d. h. jener Bereiche der zentralen Schmerzverarbeitung, welche gleichzeitig auch für die Stressverarbeitung zuständig sind. Während bei der Wiederholung des gleichen Schmerzreizes eine Adaptation stattfindet – die negative Erwartungshaltung aufgrund früherer Schmerzerfahrungen konnte an der jetzigen Realität überprüft werden – ist dies bei der Wiederholung des Leistungsstresses nicht der Fall [107]. Dies könnte mit einer eingeschränkten „Top-Down-Kontrolle“ infolge einer geringeren Aktivierung präfrontaler Bereiche zusammenhängen [48]. Eine unzureichende „Top-Down-Kontrolle“ infolge einer weitgehend fehlenden Aktivierung aller an der Stressverarbeitung beteiligten Hirnareale, des PAG sowie des deszendierend-hemmenden Schmerzsystems, wurde auch bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Gesunden beobachtet [59]. Experimentell induzierter

Schmerz nach vorausgegangener Stressexposition führt bei Patientinnen mit FMS zu einem im Vergleich zu Gesunden verstärkten Schmerzempfinden [22]. Dies kann durch zentrale Mechanismen – Dauerstress kann aufgrund erhöhter Cortisolspiegel zu einer toxischen Schädigung der genannten Hirnbereiche [25, 99, 100] führen – und/oder mit einer erhöhten Muskelanspannung erklärbar sein, wie sie zuvor bereits bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz [44] oder craniomandibulärer Dysfunktion [43] beobachtet wurde.

Besonders bedeutsam sind diese Zusammenhänge bei Patienten mit psychotraumatisch induzierter Schmerzstörung [38, 83, 112], FMS [30, 31, 35, 114], unspezifischen Lendenwirbelsäulen(LWS)- und Schulter-Nackenschmerzen [27, 89], Colon irritabile [119], CMD [19, 42] sowie Frauen mit Pelvipathie [64].

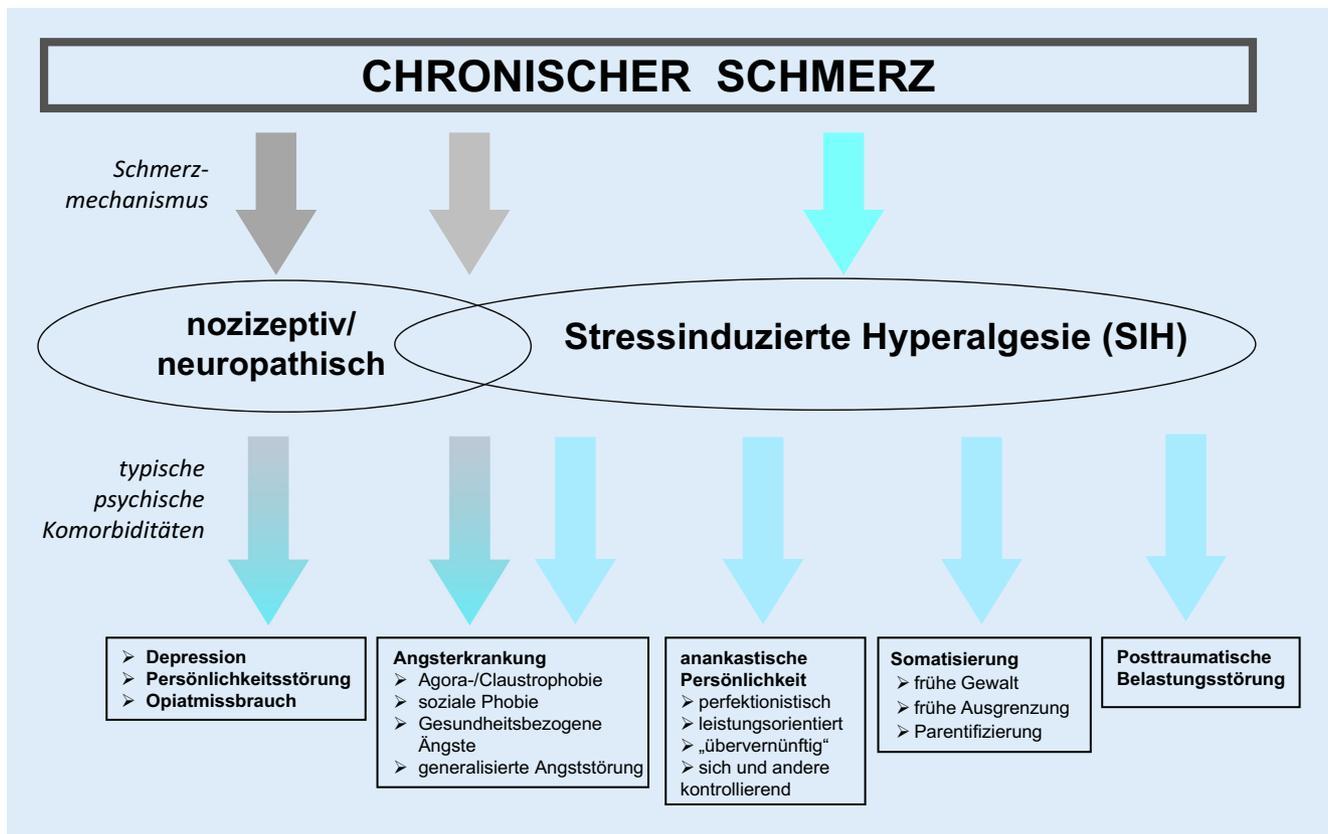


Abb. 3 ▲ Bio-psycho-soziale Differenzialdiagnose bei chronischem Schmerz

Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH) und Somatisierung als Folge von belastenden Umweltbedingungen in der Kindheit

Bereits 1959 wies der amerikanische Internist und Psychoanalytiker George L. Engel anhand sorgfältiger klinischer Beobachtungen darauf hin, dass bei einer Gruppe chronischer Schmerzpatienten ohne nachweisbare Gewebsschädigung auffallend häufig psychische Deprivation und Traumatisierungen in der Kindheit exploriert werden können [41]. Engel sprach von einer „pain-proneness“ bzw. einer Neigung aufgrund solcher psychischer Erfahrungen „unbewusst“ Schmerzen erleiden zu „müssen“. Eine systematische wissenschaftliche Überprüfung der von Engel herausgearbeiteten Kindheitsbelastungen erfolgte von Adler et al. [1], Egle et al. [33], Egle und Nickel [34] sowie Imbierowicz und Egle [55]. Zusammenfassende Übersichtsarbeiten stammen von Davis et al. [24] und van Houdenhove et al. [115]. Lange

wurde bei diesen Studien das meist retrospektive Erhebungsdesign als Schwäche kritisiert und die Ergebnisse wurden häufig als spekulativ abgetan [94]. Eine kritische Sichtung der entsprechenden Studien erbrachte diesbezüglich jedoch eher eine Unterschätzung, keinesfalls aber eine Überschätzung der gefundenen Zusammenhänge [49, 50, 85, 127].

Bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Somatisierung wurden familiäre Auffälligkeiten beobachtet: körperliche Erkrankungen oder Somatisierung bei den Eltern, unsichere Bindung, psychopathologische Auffälligkeiten bei nahen Familienangehörigen sowie ein dysfunktionales Familienklima [15, 103, 106]. In verschiedenen Studien wurden Störungen der Affektregulation und Alexithymie beschrieben [69, 101, 120]. Bondo Lind et al. [12] sprechen aufgrund ihrer Ergebnisse einer sehr sorgfältig durchgeführten qualitativen Untersuchung von einer „emotionalen Vermeidungskultur“, in der diese Patienten aufgewachsen sind und die ihr späteres Leben im Umgang mit sich und Anderen prägt. Im Umgang

mit Stress haben diese emotional deprimiert oder traumatisiert aufgewachsenen Menschen im Erwachsenenalter stressverstärkende Konfliktbewältigungsstrategien [88], was einen adäquaten Umgang mit äußeren Belastungen einschränkt.

Tierexperimentell konnte die Arbeitsgruppe um Meaney [77, 121] nachweisen, wie frühe Bindungserfahrungen auf die spätere Stressvulnerabilität Einfluss nehmen: Bei Ratten führte intensive Fellpflege und viel Lecken als Ausdruck einer intensiven Bindung zwischen Muttertier und Rattenbaby zu epigenetischen Veränderungen. Durch die Entfernung von Methylgruppen wird der für die Expression von Glucocorticoidrezeptoren zuständige Genabschnitt ablesbar. Die erhöhte Expression dieser Rezeptoren im Bereich des Hippocampus bedingt aufgrund eines Feedback-Mechanismus niedrigere Glucocorticoidspiegel im Blut bei Stress und damit eine erhöhte Stressresistenz im Erwachsenenalter. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein unzureichendes Bindungsverhalten seitens des Muttertieres zu

einer Einschränkung der Ablesbarkeit dieses Genabschnittes und damit zu einer eingeschränkten Expressierung von Glukokortikoidrezeptoren im Bereich des Hippocampus führt, was aufgrund des Feedbackmechanismus bei Stresssituationen erhöhte Glukokortikoidspiegel im Blut zur Folge hat. Später konnte gezeigt werden, dass beim Menschen ganz ähnliche Mechanismen ablaufen [74].

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass durch die skizzierten epigenetischen Mechanismen die Stressvulnerabilität transgenerationell weitergegeben wird, d. h. bei unzureichendem Bindungsverhalten der Mutter die Rattenbabys nicht nur später stressempfindlicher sind, sondern ihre eigenen Kinder als Mütter ebenfalls ein eingeschränktes Bindungsverhalten zeigen. Letzteres hat mit der Aktivierung des Oxytocinsystems zu tun, dessen Einfluss auf Bindung und Stressresistenz schon länger bekannt ist [52, 113]. Zwischenzeitlich belegen eine ganze Reihe von tierexperimentellen Studien – und einige wenige auch am Menschen – die Bedeutung von Oxytocin auch für eine erhöhte Schmerztoleranz bzw. reduzierte Schmerzempfindlichkeit (vgl. [95]).

Tierexperimentell konnte auch nachgewiesen werden, dass es im Schmerzverarbeitungssystem durch postnatal einwirkende Schmerzreize zu Sensitivierungsprozessen mit der Folge einer späteren Hyperalgesie am ganzen Körper kommen kann [104]. Dabei wurde in vier Bereichen eine anhaltende Dysfunktion beobachtet: nozizeptive Sensitivierung, zentrale Sensitivierung, deszendierende Hemmung sowie Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse, d. h. auf verschiedenen Ebenen des Schmerz- ebenso wie in einem wesentlichen Bereich des Stressverarbeitungssystems. Auch beim Menschen gibt es Studien, die einen Zusammenhang zwischen frühen Schmerzerfahrungen und später erhöhter Schmerzvulnerabilität belegen [65, 108].

Tierexperimentell führt eine anhaltende Belastungssituation im Erwachsenenalter als Folge von postnatalem Distress – induziert wurde durch längere Trennung vom Muttertier mit einer Störung des primären Bindungsbedürfnisses

– zur Auslösung von Muskelschmerzen [3]. Vor diesem Hintergrund wurde ein tierexperimentelles Modell für das FMS entwickelt [45, 46]. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass frühe Stresswirkungen durch eine nozizeptive Sensitivierung zu einer Hyperalgesie bei ausgewachsenen Ratten führen können. Durch regelmäßige Streicheleinheiten mit einem Fellhandschuh konnte dies teilweise wieder kompensiert werden [45].

Die Auswirkungen eines unsicheren Bindungsstils auf zahlreiche Parameter wurden bei chronischen Schmerzpatienten immer wieder belegt:

- Die Schmerzintensität wird, ebenso wie die Beeinträchtigung, signifikant stärker erlebt [76].
- Schmerzbezogen sind das Ausmaß an Angst, Depression und die Neigung zum Katastrophisieren signifikant ausgeprägter [20, 79].
- Schmerz wird deutlich bedrohlicher erlebt und es kommt damit schneller zur Überforderung [80].
- Es besteht signifikant häufiger ein emotionsbezogenes (z. B. Katastrophisieren) und seltener ein problembezogenes Coping [82].
- Insgesamt werden neben Schmerzen signifikant mehr weitere körperliche Beschwerden berichtet [102].

Alle genannten Parameter waren nicht nur bei chronischen Schmerzpatienten, sondern auch bei Probanden mit unsicherem Bindungsverhalten, denen im Labor experimenteller Schmerz appliziert wurde, signifikant stärker ausgeprägt [68, 75, 81].

Als Zwischenfazit kann also festgehalten werden, dass das Stress- und das Schmerzverarbeitungssystem neurobiologisch eng miteinander verknüpft sind. Das Stressverarbeitungssystem des Menschen hat die Aufgabe, ein durch körperliche, psychische oder soziale Belastungssituationen bedrohtes inneres Gleichgewicht wiederherzustellen („Allostase“ [71–73]). Akuter Stress unterdrückt kurzfristig das Schmerzempfinden, chronischer Distress verstärkt es. Beide Systeme sind zwar genetisch präformiert, jedoch kann es zu Einschränkungen ihrer Ausreifung durch

ungünstige Umweltbedingungen in der Kindheit in Abhängigkeit von der Hirnentwicklung („vulnerable Zeitfenster“) kommen [67]. Vor diesem Hintergrund kann es über den Mechanismus der stressinduzierten Hyperalgesie ([90]; ■ Abb. 2) zur Entwicklung Stressinduzierter Schmerzsyndrome kommen.

Differentialdiagnose nach ICD-10

Die Differenzierung nach zugrundeliegenden Pathomechanismen spielt bei der diagnostischen Klassifikation weder im ICD-10 noch im DSM-IV und auch nicht im neuen DSM-5 eine wesentliche Rolle. Ganz im Vordergrund stehen weiterhin klinisch-deskriptive Kriterien, während neurobiologische Mechanismen unberücksichtigt bleiben. Nach Einschätzung des US-amerikanischen Institute of Mental Health (NIMH) führt dies zu erheblichen Einschränkungen beim Verständnis von psychischen Erkrankungen und deren personalisierter Behandlung und damit in eine Sackgasse [23, 56]. Das NIMH hat deshalb Eckpunkte für die Entwicklung eines neuen dimensionalen Klassifikationssystems vorgeschlagen, um künftig ein auf Mechanismen bezogenes Krankheitsverständnis zu fördern. Vor diesem Hintergrund sind die obigen Ausführungen zu verstehen. Trotzdem ist es im klinischen Alltag weiterhin erforderlich, nach ICD-10 zu klassifizieren, weshalb im Folgenden diesbezüglich der Versuch einer Zuordnung gemacht wird.

Nach ICD-10 sind verschiedene psychische Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz zu differenzieren (■ Abb. 3), denen eine SIH zugrunde liegt.

Die somatoforme Schmerzstörung bzw. die Somatisierungsstörung mit Leitsymptom Schmerz ist typischerweise durch eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik ohne nachweisbare nozizeptive oder neuropathische Ursache sowie bis in die Kindheit zurückreichende psychosoziale Belastungen gekennzeichnet (vgl. [33, 34]). Bei der Posttraumatischen Belastungsstörung finden sich typischerweise Intrusionen (Flashbacks) in Form von nächtlichen Alb- oder Tagträumen (dissoziative Zustände), in denen bildhafte und bedrohlich erlebte Erin-

nerungen der traumatischen Situation wieder aufleben. Körpererinnerungen in Form früher erlebter Schmerzen sind besonders hervorzuheben. Typisch sind auch eine deutlich eingeschränkte affektive Schwingungsfähigkeit („numbness“) sowie weitere dazugehörige Symptome (z. B. Vermeidungsverhalten oder Panikattacken bei Konfrontation mit der traumatischen Situation). Die Diagnose kann dabei über ein speziell strukturiertes Interview (Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS) gesichert werden, was v. a. im Rahmen von Begutachtungen zur Diagnosesicherung unbedingt erforderlich erscheint.

Unterschiede zwischen der Definition nach ICD-10 und DSM-IV ergeben sich hinsichtlich des Kriteriums A, der traumatisch erlebten Auslieferungssituation. Während nach ICD-10 diesbezüglich ein ungewöhnliches Ausmaß an Traumatisierung nach Einschätzung des Untersuchers bedeutsam ist, berücksichtigt DSM-IV-TR vor allem das subjektive Erleben des Ausgeliefertseins, welches der Betroffene in der Auslösesituation erlebt hat. Dies führte in der Vergangenheit immer wieder zu gutachterlichen Kontroversen. Durch die neuen Definitionskriterien des DSM-5 wurde diese Problematik eher noch verschärft (vgl. [32]).

Als weitere psychische Störungen mit potenziellem Leitsymptom Schmerz sind differenzialdiagnostisch die Hypochondrie bzw. der hypochondrische Wahn sowie die coenästhetische Psychose (i. S. einer monosymptomatischen Körperhalluzination) abzugrenzen. Auch bei depressiven Störungen kann Schmerz Leitsymptom sein, doch müssen dann auch die Kriterien der Depression (nach ICD-10 zwei von drei Hauptsymptomen sowie mindestens eines von sieben Nebensymptomen) erfüllt und die Schmerzsymptomatik zeitgleich parallel zur depressiven Symptomatik eingesetzt haben.

Auch funktionelle Schmerzsyndrome mit tastbaren muskulären Verspannungen, meist in Verbindung mit einer zusätzlichen Angsterkrankung oder anankastischen Persönlichkeitsstörung (z. B. Lumbalgie, craniomandibuläre Dysfunktion, Spannungskopfschmerz), können Folge einer SIH sein. Unter der Diagnose

eines FMS können sich differenzialdiagnostisch alle genannten Störungsbilder „verstecken“, weshalb eine sorgfältige Differenzierung nach zugrunde liegenden Mechanismen und eine daraus abgeleitete differenzielle Indikationsstellung hier besonders wichtig sind.

Hinzu kommen Patienten, deren Schmerzen auf eine körperliche und psychische Komorbidität zurückzuführen sind, d. h. bei denen es zu Wechselwirkungen zwischen peripherem (nozizeptivem bzw. neuropathischem) Input und zentral modulierenden Einflussfaktoren kommt. Bei dieser Gruppe ist eine differenzielle Diagnostik und Therapie der zugrundeliegenden Schmerzmechanismen besonders angezeigt und unumgänglich.

Konsequenzen für eine differenzierte Schmerztherapie

Die gegenwärtige schmerztherapeutische Versorgung leistet bei vielen Schmerzpatienten mit stressinduzierter Hyperalgesie einen Beitrag zur Chronifizierung. Die Autoren hoffen, dass die vorgelegte wissenschaftliche Bestandsaufnahme zur stärkeren Sensibilisierung für die diagnostische Erkennung dieser Untergruppe chronisch Schmerzkranker führt. Ein wichtiger erster Schritt zur Vermeidung iatrogenen Chronifizierung könnte auch bei chronischen Schmerzpatienten eine von einer Harvard-Arbeitsgruppe [109] für psychische Erkrankungen vorgeschlagene Etikettierung jedes Patienten mit ELS+ bzw. ELS- („Early Life Stress“) sein. Dies legen die in Metaanalysen gefundenen hohen Odds-Ratios (OR) nahe, wonach psychosoziale Traumatisierungen in der Kindheit das Risiko für das spätere Auftreten unterschiedlicher chronischer Schmerzsyndrome um das 2,5- bis 4fache erhöhen [2, 122]. Allerdings fehlen bisher valide Studien, welchen prozentualen Anteil in der Kindheit Traumatisierte in unselektierten Inanspruchnahmepopulationen Schmerzkranker in unserem Gesundheitswesen haben; dies wäre zunächst wichtig zu untersuchen. Betrachtet man die hohe und immer weiter steigende Zahl an Arbeitsfehltagen und Frühberentungen wegen psychischer Störungen ebenso

wie wegen chronischer Schmerzzustände, so dürfte neben einer fokussierteren multimodalen Schmerztherapie jedoch in absehbarer Zeit eine in der Breite funktionierende Frühprävention der gesundheitlichen Langzeitfolgen früher Schädigungen des Stressverarbeitungssystems (vgl. [21, 111]) erforderlich sein – und sei es nur aus ökonomischen Gründen.

Fazit für die Praxis

Differenzierung der skizzierten Mechanismen in der Entstehung chronischer Schmerzen hat weitreichende Konsequenzen für eine gezielte Schmerztherapie in Praxis und Klinik.

- In der Diagnostik sollte die Erhebung einer sorgfältigen biographischen Anamnese zur Eruiierung von frühen Stresserfahrungen in Kindheit und Jugend im Sinne einer erhöhten Schmerz- wie Stressvulnerabilität bei nichttumorbedingten chronischen Schmerzen routinemäßig durchgeführt werden. Dazu ist ein differenziertes Wissen erforderlich, welche frühen Belastungsfaktoren in welchen Zeitfenstern der Entwicklung welche neurobiologischen Auswirkungen haben (vgl. [29, 61, 91]).
- Eine Hyperalgesie lässt sich in der klinischen Untersuchung anhand standardisierter Algometriemethoden gut nachweisen (vgl. [36]).
- Ebenfalls zur Routinediagnostik gehört bei chronischen Schmerzpatienten die Abklärung von sozialer Ausgrenzung sowie einer Angsterkrankung. Da Vermeidungsstrategien – und damit ein fehlendes Problembewusstsein – meist zur Erkrankung gehören, erfordert dies eine sorgfältige Exploration; Angstfragebögen alleine sind nicht hinreichend valide.
- Die Verordnung von Schmerzmedikamenten und insbesondere von Opiaten, ist bei einer stressinduzierten Hyperalgesie grundsätzlich genau so wenig indiziert wie invasive Maßnahmen [5].
- Bei der Durchführung psychotherapeutischer Maßnahmen ist eine differenzielle Indikationsstellung er-

forderlich. Ein kognitiv-behaviorales Schmerzbewältigungstraining für alle chronischen Schmerzpatienten, wie es weiterhin propagiert wird [60], ist für eine differenzierte Therapie chronischer Schmerzstörungen vor dem Hintergrund der skizzierten neurobiologischen Zusammenhänge nicht geeignet. Die Ergebnisse von Metaanalysen belegen [9, 10, 28, 125], dass es darunter weder zu einer relevanten Schmerzreduktion noch zu wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Beeinträchtigung im Alltag kommt.

- Als erster therapeutischer Schritt ist eine sorgfältige Eduktion unter Einbeziehung zentraler Mechanismen der Schmerzverarbeitung erforderlich. Wenn der Patient versteht, dass bei ihm keine läSIONALE Schmerzursache, sondern eine Hyperalgesie aufgrund einer dysfunktionalen Schmerz- und Stressverarbeitung vorliegt, kann dies sein Krankheitsverhalten hilfreich verändern und bereits zu einer signifikanten Schmerzreduktion führen [116].
- Eine gute Orientierung für das darauf aufbauende therapeutische Vorgehen bietet das Konsensuspapier der Ad-hoc-Kommission für multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft (DSG) [4], in dem durch eine unterschiedliche Kombination von Behandlungsbausteinen differenzielle Therapiestrategien skizziert werden. Die Umsetzung an teilstationären Schmerzeinrichtungen ist in der Breite bisher allerdings nicht absehbar. Letztlich stehen fehlende personelle Ressourcen bei den meist eher kleinen Behandlungseinheiten, d. h. ökonomische Zwänge, im Wege.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. U. T. Egle

Dep. Psychosomatische Medizin, Klinik Barmelweid
CH-5017 Barmelweid/Aarau, Schweiz
ulrich.egle@barmelweid.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Adler RH, Zlot S, Hürny C, Minder C (1989) Engel's „psychogener Schmerz und der zu Schmerz neigende Patient“: Eine retrospektive, kontrollierte klinische Studie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 39:209–218
2. Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, Cuneo JG (2014) Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 76:2–11
3. Alvarez P, Green PG, Levine JD (2013) Stress in the adult rat exacerbates muscle pain induced by early life stress. *Biol Psychiatry* 74:688–695
4. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, Kaiser U, Klases B, Klimczyk K, Lutz J, Nagel B, Pflingsten M, Sabatowski R, Schesser R, Schiltenswolf M, Seeger D, Söllner W (2014) Multimodale Schmerztherapie für die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome. Ein Konsensuspapier der Ad-hoc-Kommission Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft zu den Behandlungsinhalten. *Schmerz* 28(5):459–472
5. AWMF Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003l_S3_LONTS_2015-01.pdf
6. Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, Boettger S, Wagner G, Sauer H (2005) Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 117(1–2):97–103
7. Basbaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7:309–338
8. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G (2006) The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 26(46):12014–12022
9. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W (2010) Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome. A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 37:1991–2005
10. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W (2013) Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD009796
11. Blumenstiel K, Gerhardt A, Rolke R, Bieher C, Tesarz J, Friederich HC, Eich W, Treede RD (2011) Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia. *Clin J Pain* 27(8):682–690
12. Bondo Lind A, Delmar C, Nielsen KK (2014) Struggling in an emotional avoidance culture: A qualitative study of stress as a predisposing factor for somatoform disorders. *J Psychosom Res* 76:94–98
13. Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ (2012) Neuropeptide regulation of fear and anxiety: implications of cholecystokinin, endogenous opioids and neuropeptide. *Physiol Behav* 107:699–710
14. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 10:287–333
15. Brown J, Berenson K, Cohen P (2005) Documented and self-reported child abuse and adult pain in a community sample. *Clin J Pain* 21:374–377
16. Buhle JT, Kober H, Ochsner KN, Mende-Siedlecki P, Weber J, Hughes BL, Kross E, Atlas LY, McRae K, Wager TD (2013) Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Soc Cogn Affect Neurosci* 8:609–616
17. Bushnell MC, Ceko M, Low LA (2013) Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 14:5012–5011
18. Butler RK, Finn PD (2009) Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol* 88:184–202
19. Cairns BE (2010) Pathophysiology of TMD pain – basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil* 37(6):391–410
20. Ciechanowski P, Sullivan M, Jensen M, Romano J, Summers H (2003) The relationship of attachment style to depression, catastrophizing and health care utilization in patients with chronic pain. *Pain* 104:627–637
21. Cierpka M (2015) Psychosoziale Prävention – ein Mehrebenenansatz. In: Egle UT, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsg) Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen. Schattauer, Stuttgart, S 677–696
22. Crettaz B, Marziniak M, Willeke P, Young P, Hellhammer D, Stumpf A, Burgmer M (2013) Stress-induced allodynia – evidence of increased pain sensitivity in healthy humans and patients with chronic pain after experimentally induced psychosocial stress. *PLOS ONE* 8(8):e69460
23. Cuthbert BN, Insel TR (2013) Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 14(11):126
24. Davis DA, Luecken LJ, Zautra AJ (2005) Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood? A meta-analytic review of the literature. *Clin J Pain* 21:398–405
25. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC (2009) The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 47:864–871
26. Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA (2004) Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 23:392–401
27. Eatough EM, Waya JD, Chang C-H (2012) Understanding the link between psychosocial work stressors and work-related musculoskeletal complaints. *Appl Ergon* 43:554–563
28. Eccleston C, Williams AC, Morley S (2009) Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007407 doi:10.1002/14651858
29. Egle UT (2015) Gesundheitliche Langzeitfolgen psychisch traumatisierender und emotional deprivierender Entwicklungsbedingungen in Kindheit und Jugend. In: Egle UT, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsg) Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen. Schattauer, Stuttgart, S 24–39
30. Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R, van Houdenhove B (2004) Störung der zentralen Schmerz- und

- Stressverarbeitung bei Fibromyalgie. Ein neues biopsychosoziales Pathogenese-Modell. *Psychother Psychosom Med Psychol* 54:137–147
31. Egle UT, Ecker-Egle M-L, Nickel R (2011) Fibromyalgie-Syndrom – eine Stressverarbeitungsstörung. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 162:326–337
 32. Egle UT, Frommberger U, Kappis B (2014) Begutachtung bei Posttraumatischer Belastungsstörung mit Leitsymptom Schmerz. *Schmerz* 28:354–364
 33. Egle UT, Kissinger D, Schwab R (1991) Eltern-Kind-Beziehung als Prädisposition für ein psychogenes Schmerzsyndrom im Erwachsenenalter. Eine kontrollierte, retrospektive Studie zu G. L. Engels „pain-proneness“. *Psychother Psychosom Med Psychol* 41:247–256
 34. Egle UT, Nickel R (1998) Kindheitsbelastungsfaktoren bei Patienten mit somatoformen Störungen. *Z Psychosom Med* 44:21–36
 35. Egle UT, Nickel R (2016) Fibromyalgie-Syndrom. In: Herzog W, Joraschky P, Köhle K, Langewitz W, Söllner W (Hrsg) *Uexküll Psychosomatische Medizin*. Elsevier, Urban u. Vogel, München (im Druck)
 36. Egloff N, Cámara R, von Känel R, Klingler N, Marti E, Gander FML (2014) Hypersensitivity and hyperalgesia in somatoform pain disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 36:284–290
 37. Egloff N, Egle UT, von Känel R (2008) Weder Descartes noch Freud? Aktuelle Schmerzmodelle in der Psychosomatik. *Praxis* 97:549–557
 38. Egloff N, Hirschi A, von Känel R (2013) Traumatization and chronic pain: a further model of interaction. *J Pain Res* 6:765–770
 39. Eisenberger N (2012) The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci* 13:421–434
 40. Eisenberger NI, Master SL, Inagaki TK, Taylor SE, Shirinyan D, Lieberman MD, Naliboff BD (2011) Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:11721–11726
 41. Engel GL (1959) „Psychogenic“ pain and the pain-prone patient. *Am J Med* 26:899–918
 42. Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, Bair E, Baraian C, Mack N, Slade GD, Maixner W (2013) Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 14(12 Suppl):T75–90
 43. Glaros AG, Williams K, Lausten L (2005) The role of parafuncions, emotions and stress in predicting facial pain. *J Am Dent Assoc* 136(4):451–458
 44. Glombiewski JA, Tersek J, Rief W (2008) Muscular reactivity and specificity in chronic back pain patients. *Psychosom Med* 70:125–131
 45. Green PG, Alvarez P, Gear RW, Mendoza D, Levine JD (2011) Further validation of a model of fibromyalgia syndrome in the rat. *J Pain* 12:811–818
 46. Green PG, Chen X, Alvarez P, Levine JD, Ferrari LF (2011) Early-life stress produces muscle hyperalgesia and nociceptor sensitization in the adult rat. *Pain* 152:2549–2556
 47. Guillemin R, Ling N, Burgus R, Bloom F, Segal D (1977) Characterization of the endorphins, novel hypothalamic and neurohypophysial peptides with opiate-like activity: evidence that they induce profound behavioral changes. *Psychoneuroendocrinology* 2:59–62
 48. Gündel H, Valet M, Sorg C, Huber D, Zimmer C, Sprenger T, Tölle TR (2008) Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. *Pain* 137:413–421
 49. Hardt J, Rutter M (2004) Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 45:260–273
 50. Hardt J, Sidor A, Bracko M, Egle UT (2006) Reliability of retrospective assessments of childhood experiences in Germany. *J Nerv Ment Dis* 194:676–683
 51. Häuser W, Marschall U, L’hoest H, Komossa K, Henningsen P (2013) Administrative Prävalenz, Behandlung und Krankheitskosten der somatoformen Schmerzstörung Analyse von Daten der BARMER GEK für die Jahre 2008–2010. *Schmerz* 27:380–386
 52. Heinrichs M, von Dawans B, Domes G (2009) Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 30:548–557
 53. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258(5536):577–580
 54. Imbe H, Iwai-Liao Y, Senba E (2006) Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. *Front Biosci* 11:2179–2192
 55. Imbierowicz K, Egle UT (2003) Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 7:113–119
 56. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 167:748–751
 57. Ip HYV, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F (2009) Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111:657–677
 58. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP (2014) Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 121:1–18
 59. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Tan Y, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Hanke M, Williams SCR, Choy E, Vitton O, Gracely R, Ingvar M, Kong J, Steven CR (2013) Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 65:3293–3303
 60. Kaiser U, Nilges P (2015) Behavioral concepts in the treatment of chronic pain. *Schmerz* 29:179–185
 61. Khan et al (2015) Childhood maltreatment, depression, and suicidal ideation: critical importance of parental and peer emotional abuse during developmental sensitive periods in males and females. *Front Psychiatry* 6:42 doi:10.3389/fpsy.2015.00042
 62. Kivimäki M, Leino-Arias P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, Varti M, Brunner E, Vahtera J (2004) Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res* 57:417–422
 63. Knaster P, Karlsson H, Estlander AM, Eija Kalso E (2012) Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatry* 34:46–52
 64. Lampe A, Söllner W (2015) Pelvipathie bei Frauen. In: Egle UT, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsg) *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen*. Schattauer, Stuttgart, S424–440
 65. Lidow MS (2002) Long-term effects of neonatal pain on nociceptive systems. *Pain* 99:377–383
 66. Lovick TA (2008) Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci Biobehav Rev* 32:852–862
 67. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Neurosci Rev* 10:434–445
 68. MacDonald G, Kingsbury R (2006) Does physical pain augment anxious attachment? *J Soc Pers Relat* 23:291–304
 69. Mattila AK, Kronholm E, Jula A, Salminen JK, Koivisto AM, Mielonen RL (2008) Alexithymia and somatization in general population. *Psychosom Med* 70:716–722
 70. McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR (2015) CRH engagement of the locus ceruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron* 87:605–620
 71. McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338:171–179
 72. McEwen BS (2000) Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22:108–124
 73. McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87:873–904
 74. McGowan PO, Sasaki A, D’Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12:342–348
 75. McWilliams LA, Asmundson GJ (2007) The relationship of adult attachment dimensions to pain-related fear, hypervigilance, and catastrophizing. *Pain* 127:27–34
 76. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW (2000) Impact of adult attachment styles on pain and disability associated with arthritis in a nationally representative sample. *Clin J Pain* 16:360–364
 77. Meaney MJ, Szyf M (2005) Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 7:103–123
 78. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150(699):971–979
 79. Meredith P, Ownsworth T, Strong J (2008) A review of the evidence linking adult attachment theory and chronic pain: presenting a conceptual model. *Clin Psychol Rev* 28:407–429
 80. Meredith P, Strong J, Feeney JA (2005) Evidence of a relationship between adult attachment variables and appraisals of chronic pain. *Pain Res Manag* 10:191–200
 81. Meredith P, Strong J, Feeney JA (2006) Adult attachment, anxiety, and pain self-efficacy as predictors of pain intensity and disability. *Pain* 12:146–154
 82. Mikulincer M, Florian V (1998) The relationship between adult attachment styles and emotional and cognitive reactions to stressful events. In: Simpson JA, Rholes WS (Hrsg) *Attachment theory and close relationships*. Guilford Press, New York, S143–165
 83. Moeller-Bertram T, Keltner J, Strigo IA (2012) Pain and post traumatic stress disorder – review of clinical and experimental evidence. *Neuropharmacology* 62:586–597
 84. Molnar DS, Flett GL, Sadava SW, Colautti J (2012) Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia. *J Psychosom Res* 73:295–300

85. Nelson EC, Lynskey MT, Heath AC, Madden PAF, Martin NG (2010) A family study of adult twins with and without a history of childhood abuse: stability of retrospective reports of maltreatment and associated family measures. *Twin Res Hum Genet* 13:121–130
86. Neugebauer V (2007) The amygdala: different pains, different mechanisms. *Pain* 127:1–2
87. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS (2004) The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 10:221–234
88. Nickel R, Egle UT (2001) Coping with conflict as a pathogenetic link between psychosocial adversities in childhood and psychic disorders in adulthood. *Z Psychosom Med Psychother* 47:332–347
89. Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH, Stovner LJ, White LR, Bang LR, Helde G, Rø M (2007) Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients. *Eur J Pain* 11:743–755
90. Olango WM, Finn DP (2014) Neurobiology of stress-induced hyperalgesia. *Curr Top Behav Neurosci* 20:251–280
91. Overfeld J, Heim C (2015) Psychobiologische Folgen früher Stresserfahrungen. In: Egle UT, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsg) *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen*. Schattauer, Stuttgart, S41–65
92. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas V, Broumas G, Palgimesi A (2009) The role of catastrophizing in the prediction of postoperative pain. *Pain Med* 10:1452–1459
93. Pfau DB, Nickel RRR, Treede RD, Daublaender M (2009) Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *Pain* 147(1–3):72–83
94. Raphael KG (2005) Childhood abuse and pain in adulthood: more than a modest relationship? *Clin J Pain* 21:371–373
95. Rash J, Aguirre-Camacho A, Campbell TS (2014) Oxytocin and pain. A systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain* 30:453–462
96. Rhudy JL, Meagher MW (2000) Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 84:65–75
97. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL (2006) Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126:221–233
98. Rivat C, Laboureyras E, Laulin JP, Le Roy C, Richebé P, Simonnet G (2007) Non-nociceptive environmental stress induces hyperalgesia, not analgesia, in pain and opioid-experienced rats. *Neuropsychopharmacology* 32:2217–2228
99. Roozendaal B, McEwen BS, Chararij S (2009) Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 10:423–433
100. Sapolsky RM (1996) Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress* 1:1–19
101. Sayar K, Gulec H, Topbas M (2004) Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 23:441–448
102. Schmidt S, Nachtigall C, Wuethrich-Martone O, Strauss B (2002) Attachment and coping with chronic disease. *J Psychosom Res* 53:763–773
103. Schulte IE, Petermann F (2011) Familial risk factors for the development of somatoform symptoms and disorders in children and adolescents: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 42:569–583
104. Schwaller F, Fitzgerald M (2014) The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci* 39:344–352
105. Scioli-Salter ER, Forman DE, Otis JD, Gregor K, Valovski I, Rasmusson AM (2015) The shared neuroanatomy and neurobiology of comorbid chronic pain and PTSD: therapeutic implications. *Clin J Pain* 31:363–374
106. Spertus IL, Yehuda R, Wong CM, Halligan S, Seremetis SV (2003) Childhood emotional abuse and neglect as predictors of psychological and physical symptoms in women presenting to a primary care practise. *Child Abuse Negl* 27:1247–1258
107. Stoeter P, Bauermann T, Nickel R, Corluka L, Gawehn J, Vucurevic G, Vossel G, Egle UT (2007) Cerebral activation in patients with somatoform pain disorder exposed to pain and stress: an fMRI study. *Neuroimage* 36:418–430
108. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349:599–603
109. Teicher MH, Samson JA (2013) Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170:1114–1133
110. Thompson T, Keogh E, French CC, Davis R (2008) Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli. *Pain* 134:187–196
111. Thyen U, Pott E (2015) Konzepte der Frühen Hilfen in Deutschland und das Nationale Zentrum Frühe Hilfen. In: Egle UT, Joraschky P, Lampe A, Seiffge-Krenke I, Cierpka M (Hrsg) *Sexueller Missbrauch, Misshandlung, Vernachlässigung. Erkennung, Therapie und Prävention der Folgen früher Stresserfahrungen*. Schattauer, Stuttgart, S744–763
112. Ulirsch JC, Ballina LE, Soward AC, Rossi C, Hauda W, Holbrook D, Wheeler R, Foley KA, Batts J, Collette R, Goodman E, McLean SA (2014) Pain and somatic symptoms are sequelae of sexual assault: results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pain* 18:559–566
113. Uvnäs-Moberg K (1998) Antistress pattern induced by oxytocin. *News Physiol Sci* 13:22–25
114. van Houdenhove B, Egle UT (2004) Fibromyalgia – A stress disorder. Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 73:267–275
115. van Houdenhove B, Luyten P, Egle UT (2009) The role of childhood trauma in chronic pain and fatigue. In: Banyard VL, Edwards VJ, Kendall-Tackett KA (Hrsg) *Trauma and physical health. Understanding the effects of extreme stress and of psychological harm*. Routledge/Taylor & Francis, London, S37–64
116. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, Nijs J (2013) Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain* 29:873–882
117. Vaughn F, Wichowski H, Bosworth G (2007) Does preoperative anxiety level predict postoperative pain? *AORN J* 85:589–604
118. Vogt BA (2005) Pain and emotion. Interaction in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533–544
119. Walker LS, Sherman AL, Bruehl S, Garber J, Smith CA (2012) Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain* 153:1798–1806
120. Waller E, Scheidt CE (2006) Somatoform disorders as disorders of affect regulation: a development perspective. *Int Rev Psychiatry* 18:13–24
121. Weaver IC, Cervoni N, Champagne F, Meaney MJ (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7:847–854
122. Wegman HL, Stetler C (2009) A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* 71:805–812
123. Wiech K, Ploner M, Tracey I (2008) Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 12:306–313
124. Wiech K, Tracey I (2009) The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* 47:987–994
125. Williams AC, Eccleston C, Morley S (2012) Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD007407
126. Woolf J (2011) Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152(3 Suppl):S2–S15
127. Yancura LA, Aldwin CM (2009) Stability and change in retrospective reports of childhood experiences over a 5-year period: Findings from the Davis Longitudinal Study. *Psychol Aging* 24:715–721
128. Yoshida W, Seymour B, Koltzenburg M, Dolan RJ (2013) Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *J Neurosci* 33(13):5638–5646