

U. T. Egle, F. Keller, B. Kappis, U. Schairer, K.-J. Bär

# Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH). Neurobiologische Mechanismen und ihre Konsequenzen für die sozialmedizinische Begutachtung chronisch Schmerzkranker

## Einleitung

Schmerz wurde sehr lange ausschließlich als Warnsignal für eine Gewebe- bzw. Nervenschädigung verstanden. Die vorherrschende Vorstellung der Schmerzverarbeitung im peripheren und zentralen Nervensystem hatte und hat bis heute viel Ähnlichkeit mit einer Art „Telefonkabel“, das Aktionspotentiale von einem Ort zu einem anderen leitet, in denen Informationen über Beginn, Dauer, Stärke, Lokalisation und Qualität eines peripheren nozizeptiven Reizes codiert sind.

In den letzten Jahren konnten zentrale Mechanismen nachgewiesen werden [16, 47, 92], durch die deutlich wurde, dass Schmerz nicht unbedingt durch einen peripheren Input bedingt sein muss. Die Art dieser Schmerzen lässt sich nicht von solchen, die durch einen peripheren Stimulus ausgelöst werden, unterscheiden [91]. Hinzu kommt, dass primär nozizeptiv oder neuropathisch determinierte Schmerzreize durch zentrale Einflussfaktoren wesentlich moduliert werden können.

Bis heute werden diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse von vielen schmerztherapeutisch tätigen Ärzten ebenso wie von Gutachtern nicht zur Kenntnis genommen. Dies führt zu Gutachten, welche die Vorgaben des Bundessozialgerichts [8] nicht einlösen, wonach Gutachten zwar „gerade auf Gebieten,

die derart in der Entwicklung begriffen sind, wie die Psychiatrie und Psychologie ... schwierig sein“ mögen, es jedoch für eine objektive Urteilsfindung unerlässlich ist, diese immer auf dem jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand abzufassen. Bei vielen Schmerzpatienten, bei denen zentrale Mechanismen der Hyperalgesie zugrunde liegen, werden die Schmerzen als Ausdruck von Aggravation oder gar Simulation fehlinterpretiert oder es werden periphere Zufallsbefunde hinsichtlich Schmerzverschärfung überinterpretiert.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über den wissenschaftlichen Stand bei stressbedingten Schmerzsyndromen und dem zugrundeliegenden Mechanismus der Stressinduzierten Hyperalgesie (SIH) gegeben werden, bevor dann jene „Mosaiksteine“ skizziert werden, welche plausible Belege für das Vorliegen einer solchen Störung im Rahmen einer Begutachtung liefern können. Zwar existieren keine offiziellen Statistiken zum Umfang der Klagen vor deutschen Sozialgerichten, in denen chronische Schmerzzustände zu beurteilen sind. Die Schätzung von *Widder* [89], dass bei ca. zwei Drittel der in Rentenverfahren zur Verhandlung kommenden Fälle der neurologisch-psychiatrischen und chirurgisch-orthopädischen Fachgebiete Schmerzen im Vordergrund der Beschwerden stehen, dürfte jedoch realistisch sein.

Ziel ist es auch, stressbedingte Schmerzzustände aus der „Schmuddel-ecke“ einer diagnostischen Restkategorie mit fehlender wissenschaftlicher Belegbarkeit herauszuholen, in die sie durch eine unscharfe Definition somatoformer Schmerzstörungen im ICD-10 vor 20 Jahren geraten waren. Diese Entwick-

## Zusammenfassung

Neben durch Gewebe- und Nervenschädigung induzierten Schmerzzuständen konnten in den letzten Jahren die neurobiologischen Mechanismen stressinduzierter Schmerzen wissenschaftlich entschlüsselt werden. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über diese in der sozialmedizinischen Begutachtung eher große Untergruppe chronischer Schmerzzustände. Die in den letzten Jahren wissenschaftlich geklärten neurobiologischen und molekularbiologischen Mechanismen geben dem Gutachter Parameter an die Hand, die eine Objektivierung dieser – aufgrund diffuser deskriptiver Kriterien im ICD-10 (somatoforme Schmerzstörung, Fibromyalgie) und auch im neuen DSM-5 (somatic symptom disorder) – bisher oft als diagnostische Restkategorie behandelten Gruppe Schmerzkranker ermöglichen. Im zweiten Teil der Arbeit werden die für die sozialmedizinische Begutachtung chronisch Schmerzkranker zu ziehenden Konsequenzen skizziert.

**Schlüsselwörter** Chronische Schmerzen – stressinduzierte Schmerzen – Begutachtung

lung wurde dann noch durch die Aufnahme der „Fibromyalgie“ in die ICD-10 – mit ebenfalls unbefriedigender Definition – sowie der Subsummierung der neuen ICD-10-Diagnose „Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ (F45.41) unter den somatoformen Störungen verschärft.

Auch die neue Kategorisierung im DSM-5 („somatic symptom disorder“) trägt diesbezüglich nicht wesentlich zur Klärung bei, da die dort fortgeführte rein deskriptive Definition nichts über zugrunde liegende Mechanismen aussagt. Vom US-amerikanischen National Institut of Mental Health (NIMH) wurde dies explizit als Sackgasse benannt und als Lösungsstrategie für die steigende Zahl psychischer und psychosomatischer Erkrankungen und deren Folgen eine sehr viel stärkere Orientierung an den zugrundeliegenden Mechanismen gefordert [14, 41]. Genau dieser Linie folgt die vorliegende Arbeit.

## Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. *Ulrich T. Egle*  
Wiesentalstr. 48  
79115 Freiburg

## Neurobiologische Zusammenhänge von Schmerz- und Stressverarbeitung

Emotionale (v. a. Angst und psychotraumatische Prägungen) und kognitive Einflussfaktoren wirken auf das Schmerzempfinden modulierend [9, 23].

- Ist das Einwirken negativer Emotionen kurz und intensiv (z. B. akutes körperliches Trauma), so führt dies kurzfristig zur Einschränkung der Schmerzwahrnehmung („Schmerzhemmung“).
- Im Gegensatz dazu haben über längere Zeit einwirkende negative Emotionen und Disstress eine Senkung der Schmerzschwelle und damit eine verstärkte Schmerzwahrnehmung zur Folge [39].

Eine akute Gefahr (mit Angstausslösung) führt also zu kurzdauernder *Hypalgesie*, eine permanente „Hab-Acht-Haltung“ zu *Hyperalgesie*.

In zwei prospektiven Studien [36, 45] konnte eine zeitlich enge Verknüpfung zwischen dem Auftreten einer chronischen Schmerzsymptomatik ohne nachweisbare Gewebsschädigung und einer anhaltend belasteten äußeren Stresssituation nachgewiesen werden. Trafen diese bei den Betroffenen auf erhöhte Neigung zu Angst und ängstlicher Selbstbeobachtung sowie auf eine bereits zuvor vorhandene körperliche Beschwerdesymptomatik und Beeinträchtigung der Lebensqualität, stieg das Risiko für das Auftreten eines „Fibromyalgie-Syndroms“ in einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten bis auf das 20-fache [35, 61].

Bei der Untersuchung verschiedener Gruppen chronischer Schmerzpatienten wurde auch deutlich, dass viele bereits lange vor Auftreten der Schmerzsymptomatik unter einer *Angsterkrankung* litten [46]. 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 Schmerzen angaben als jene, bei denen eine solche Grundpersönlichkeit nicht bestand [75].

Einem verstärkten Auftreten von Angst liegt meist eine Symptombildung im Rahmen einer psychobiographisch determinierten Stressverarbei-

tungsstörung zugrunde. Tierexperimentell konnte die Arbeitsgruppe um *Meaney* [56, 85] an Ratten nachweisen, wie frühe Bindungserfahrungen über epigenetische Mechanismen (u. a. Methylierung bzw. De-Methylierung des DNA-Bausteins Cystein bei der Glukokortikoid-Rezeptoren-Exprimierung) auf die spätere Stressvulnerabilität Einfluss nehmen. Später konnte gezeigt werden, dass beim Menschen ganz ähnliche Mechanismen ablaufen [55, 77].

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass am ehesten über diese epigenetischen Mechanismen die Stressvulnerabilität transgenerationell weitergegeben werden kann, 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 auch mit der Aktivierung des Oxytocin-Systems zu tun, dessen Einfluss auf Bindung und Stressresistenz schon länger bekannt ist [37, 59, 78]. Diese transgenerationale Weitergabe kann durch eine pathogene Verarbeitung psychosozialer Belastungen von bereits in der Kindheit einwirkenden Gewalterfahrungen bzw. emotionaler Vernachlässigung (hinsichtlich altersbezogener Bindungs- und Beziehungsbedürfnisse) geprägt worden sein [20].

Eine Metaanalyse [86] kommt zu dem Ergebnis, dass die körperliche Gesundheit im Erwachsenenalter als Folge einer psychisch belasteten Kindheit deutlich beeinträchtigt ist und dass dies besonders für (pseudo-)neurologische Störungen und muskuloskeletale Schmerzprobleme gilt.

Für das Ausmaß der Vulnerabilität bestand auch ein „dosisbezogener“ Zusammenhang, d. h. je länger die erbobenen Kindheitsbelastungsfaktoren eingewirkt hatten, desto früher und ausgeprägter war das Auftreten der entsprechenden psychischen Erkrankung. Auch hinsichtlich der Inanspruchnahme gesundheitsbezogener Leistungen wurde ein hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt [28]. Dies wiederum dürfte nicht zuletzt auch mit einem gehäuften Auftreten (2,7-fach erhöht) funktioneller somatischer Syndrome bzw. somatoformer Störungen zu tun haben, wie eine

Metaanalyse von insgesamt 71 Studien zeigt. Auch bei diesen war durch das Einwirken verschiedener Stressbelastungen in der Kindheit das adaptierte Erkrankungsrisiko (OR) jeweils um ein Mehrfaches erhöht [1]:

- multilokulärer Schmerz (OR 3,4)
- Fibromyalgie-Syndrom (OR 2,5)
- craniomandibuläre Dysfunktion (OR 3,3)
- Colon irritabile (OR 2,2)
- Chronic Fatigue Syndrom (OR 4,1)

Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Langzeitfolgen früher Deprivation leisten auch Studien zu den Langzeitfolgen einer Unterbringung im Waisenhaus in den ersten Lebensjahren. Besonders gut untersucht sind dabei Waisenhauskinder, welche nach der politischen Wende in Rumänien nach Großbritannien bzw. nach Kanada kamen. Dabei wurde deutlich, dass sie dann gute Chancen hatten, sich normal zu entwickeln, wenn sich der Waisenhausaufenthalt maximal auf die ersten sechs Lebensmonate beschränkte. Je länger diese Frist überschritten wurde, desto größer war das Risiko für Entwicklungsstörungen und Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit [13, 93]. Beobachtet wurden typischerweise Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität, eine erhöhte Ängstlichkeit sowie Schwierigkeiten bei der Affektregulation. Hinsichtlich ihres Bindungsverhaltens wurde eine nicht differenzierende Freundlichkeit beobachtet, d. h. keinerlei emotionale Differenzierung in der Beziehungsaufnahme zu Fremden und zu nahestehenden Bezugspersonen. Die ausgeprägte Deprivation in der frühen Kindheit bewirkte eine ganz besondere Form der Bindungsstörung als Adaptionsversuch [12, 50].

In verschiedenen Hirnbereichen wurden bei diesen Waisenhauskindern deutliche Unterschiede zur Kontrollgruppe gefunden [57, 76]: Je länger die Kinder im Waisenhaus geblieben waren, desto mehr war die Amygdala vergrößert, während bei früh adoptierten Kindern (< 6. Lebensmonat) im Vergleich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Schon länger ist bekannt, dass eine Volumenzunahme der Amygdala als Folge von anhaltendem Disstress entstehen kann [66] und bei Kindern wie Erwachsenen

mit erhöhter Ängstlichkeit und Schwierigkeiten bei der Selbstregulation korreliert; auch die Neigung zur Somatisierung ist durch eine verstärkte Aktivierung der Amygdala erhöht.

Bei Patienten mit somatoformer Schmerzstörung (chronischer Schmerz trotz Fehlen eines nachweisbaren nozizeptiven oder neuropathischen Reizes, aber einer belasteten Kindheit) 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 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 aktuellen Realität überprüft werden –, ist dies bei der Wiederholung des Leistungsstress nicht der Fall [72], d.h. diese Patienten können sich an Stresssituationen nicht (mehr) adaptieren, da es infolge anhaltender Überforderung zu einer Dysfunktion ihres Stressverarbeitungssystems gekommen ist („allostatic overload“, [53]).

Dies kann mit einer eingeschränkten „Top-Down-Kontrolle“ (kognitiv-emotionale Kontrolle) infolge einer geringeren Aktivierung präfrontaler Bereiche zusammenhängen [34]. Eine solche fehlende „Top-Down-Kontrolle“ infolge einer weitgehend fehlenden Aktivierung aller an der Stressverarbeitung beteiligten Hirnareale und des deszendierend-hemmenden Schmerzsystems wurde auch bei Patienten mit „Fibromyalgie-Syndrom“ im Vergleich zu Gesunden beobachtet [42]. Diese Dysfunktion des schmerzmodulierenden Systems kann als Folge anhaltender Stressbelastung in der Vorgeschichte und damit einhergehender hoher Kortisolspiegel verstanden werden, wodurch es zu Nervenschädigungen und veränderter Regeneration in diesen Hirnbereichen kommen kann [17].

Das verstärkte Auftreten psychischer Störungen sowie körperlicher Symptome und Erkrankungen als Folge von Missbrauch, Misshandlung und emotionaler Vernachlässigung in der Kind-

heit wird ganz wesentlich durch eine verstärkte Stressreaktion vermittelt [15, 38, 43]. Nachgewiesen werden konnten u.a. Funktionsänderungen der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) sowie des vegetativen Nervensystems (Locus-Coeruleus-Norepinephrin [LC-NE]-Achse), hinsichtlich des Blutspiegels und Tagesrhythmus von Kortisol und Oxytocin sowie erhöhte Entzündungsparameter (Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ ). Diese werden als „allostatic load“ (AL) subsumiert. Es handelt sich dabei um ein Profil biologischer Marker (kardiovaskulär, endokrin, metabolisch, immunologisch), welche das Ausmaß der aktuellen ebenso wie der im biografischen Längsschnitt bisher erlebten Stressbelastung widerspiegeln [15, 43]. Eine Auswertung zum „allostatic load“ anhand der im Rahmen der prospektiven britischen Kohorten-Studie erhobenen Daten erbrachte deutliche Zusammenhänge zwischen belasteter Kindheit und „allostatic overload“ im Erwachsenenalter [3].

Bei der Bewältigung von Alltagskonflikten verwenden Menschen mit belasteter Kindheit häufiger unreife bzw. maladaptive Konfliktbewältigungsstrategien [62, 63], welche das individuelle Stresserleben verstärken. In einer prospektiven Langzeitstudie über zwischenzeitlich 70 Jahre konnte an einer Kohorte von Harvard-Absolventen gezeigt werden, dass nicht nur beruflicher Erfolg und „glückliches Altwerden“, sondern auch Morbidität und Mortalität bzw. Lebenserwartung durch die Reife der verwendeten Konfliktbewältigungsstrategien wesentlich beeinflusst werden [51, 79, 80, 81]. Die in der sogenannten Grant-Studie bei Harvard-Absolventen entwickelte Reifehierarchie unterscheidet die für die Stressverarbeitung gesunden Strategien Antizipation, Sublimierung, Supprimierung und Humor von den diesbezüglich ungesunden (Projektion, autoaggressive bzw. fremdaggressive Verarbeitung sowie Verdrängung und Verleugnung). Gesunde Bewältigungsstrategien zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Selbstreflexion ebenso wie zur Einfühlung in Andere aus, während bei maladaptiven Strategien beides stark eingeschränkt ist bzw. fehlt.

Ein direkter Zusammenhang zwischen maladaptiven Bewältigungsstra-

tegien und stressbezogenen psychischen sowie körperlichen Erkrankungen wurde in einer ganzen Reihe von Studien nachgewiesen [30, 64]. Danach kommt es durch maladaptive Bewältigungsstrategien zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden neuroendokrinen Stressreaktion. Das Gegenteil ist der Fall, wenn aktive und direkte sowie problemfokussierte („adaptive“) Strategien eingesetzt werden: Sowohl die Hypothalamus-Hypophysen-Achse als auch das vegetative Nervensystem werden weniger stark aktiviert [5].

Eine häufige Form der Bewältigung von emotionalen bzw. Bindungsdefiziten stellt sich als Parentifizierung [11] dar: Um emotional zu überleben, entwickeln Kinder – typischerweise im Schulalter – ein Fürsorgeverhalten gegenüber den Eltern, statt deren Fürsorge zu bekommen [67]. Oft wird diese „verkehrte“ Form der Aufmerksamkeitssuche und des damit verbundenen Kontrollverhaltens im Erwachsenenalter weitergeführt, beeinflusst in Form eines überzogenen Altruismus teilweise die Berufswahl (z.B. Helferberuf), führt zu einer permanenten Selbstüberforderung und erhöht damit die Vulnerabilität für funktionelle somatische Syndrome erheblich [68].

Insgesamt kommt es als Folge einer emotional deprivierten oder traumatisierten Kindheit zu Einbußen bei der Bewältigung phasenspezifischer Entwicklungsaufgaben. Dadurch werden soziale Kompetenz und Selbstwerterleben eingeschränkt [44]. Durch gesundheitliches Risikoverhalten (u.a. früher Beginn zu Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum, Übergewicht, wenig Bewegung, häufig wechselnde Sexualpartner, Suizidversuche) versuchen die Betroffenen, ihre sowohl neurobiologisch als auch verhaltensbezogen erhöhte Stressvulnerabilität und ihr eingeschränktes Selbstwerterleben zu kompensieren [27]. Überaktivität, Perfektionismus, überzogener Altruismus, berufliche (Selbst-) Überforderung, belastete Beziehungen und maladaptive Konfliktbewältigungsstrategien prägen den Alltag und führen dann irgendwann zur Auslösung der Schmerzsymptomatik.

Besonders bedeutsam sind diese Zusammenhänge bei Patienten mit traumatisch induzierter Schmerzstörung im

Rahmen einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS [22, 24]) sowie bei Fibromyalgie-Syndrom (FMS [21, 82]), unspezifischen LWS- und Schulter-Nacken-Schmerzen [18, 69], craniomandibulärer Dysfunktion (CMD) und chronischen Spannungskopfschmerzen [10, 31], Colon irritabile [83] und Frauen mit chronischen Unterleibsschmerzen [48].

### Stressinduzierte Hyperalgesie (SIH)

Mit Ausnahme des somatosensorischen Cortex („Homunculus“) sind alle an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnbereiche (Insula, Amygdala, Hippocampus, Gyrus cinguli, verschiedene Bereiche des Präfrontalkortex sowie das periaqueduktale Grau) auch in die zentrale Stressverarbeitung involviert: das sog. „mediale Schmerzsystem“. Die Ausschüttung des zentralen Stresshormons Korticotropin-Releasing-Hormon (CRH) führt neben der Aktivierung von HPA- und LC-NE-Achse auch zu einer Einflussnahme auf das deszendierend-hemmende Schmerzsystem. Diese deszendierend-hemmenden Schmerzbahnen modulieren die Umschaltung peripherer Schmerzreize vom ersten auf das zweite Neuron im Bereich des Hinterhorns auf Rückenmarksebene. Anhaltende Stresssituationen ebenso wie eine negative emotionale Verfassung, v.a. Angst, bewirken eine Senkung der Schmerzschwelle auf Rückenmarksebene

und damit eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit [7, 39, 9].

Die mit Angst verbundene CRH-Ausschüttung kann im Hirnstamm über eine Aktivierung von Locus coeruleus und Sympathikus zu einer vegetativen Übererregung führen und bei anhaltender Belastungssituation letztlich zu einer erhöhten Neigung zur Somatisierung. Dieser Mechanismus dürfte auch den körperlichen Auswirkungen (z.B. muskulären Verspannungen) von „selbst gemachtem“ Stress im Rahmen eines zwanghaft-perfektionistischen Persönlichkeitsstils zugrunde liegen [52, 60]. Auch sind solche biologische Mechanismen wahrscheinlich bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression) für eine veränderte Schmerzwahrnehmung mitverantwortlich.

Entscheidend für die subjektive Interpretation des Schmerzreizes ist deshalb die *situative Gesamtverfassung des Individuums*, wie sie sich vor dem Hintergrund des Interagierens verschiedener Hirnareale darstellt. Diese Integration findet in Netzwerken verschiedener Hirnareale statt. Hierbei spielt die anteriore Insula eine wesentliche Rolle. Auch vorausgegangene Lernerfahrungen im Umgang mit Schmerz und Disstress werden bei der individuellen Bewertung des Schmerzreizes bzw. eines andauernden Schmerzempfindens herangezogen und beeinflussen die Erwartungshaltung beim nächsten Mal.

Etwas vereinfachend kann man sagen, dass Schmerz für das Gehirn nur eine besondere Form von Stress darstellt und entsprechend verarbeitet bzw. beantwortet wird. Gerade bei chronischem Schmerz (Dauer länger als drei Monate) nehmen die affektive Verfassung (z.B. Depression, Angst, Neigung zum Katastrophisieren) sowie kognitive Einschätzungen und Bewertungen entscheidenden Einfluss auf das subjektive Schmerzerleben ([9], vgl. Abb. 1).

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

Zur Bedeutung früher biographischer Prägungen infolge inadäquater Umweltbedingungen für die spätere Schmerz vulnerabilität wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien publiziert. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass es im Schmerzverarbeitungssystem durch postnatal einwirkende Schmerzreize zu Sensitivierungsprozessen mit der Folge einer späteren Hyperalgesie kommen kann [70]. Auch beim Menschen wurde dieser Zusammenhang zwischen frühen Schmerzerfahrungen und später erhöhter Stress- und Schmerz vulnerabilität belegt [40, 73, 74]. In Abhängigkeit vom Alter scheint sich dabei die Art der Ausschüttung von Interleukinen von einer antiinflammatorischen zu einer proinflammatorischen Wirkung zu verändern: Postnatal supprimieren bei Verletzungen – vermutlich zum Schutz der Ausreifung des Schmerzsystems – in Mastzellen und den Microglia-Zellen des ZNS ausgeschüttete antiinflammatorische Zytokine (IL-4, IL-10) die Wirkung proinflammatorischer Zytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ). Dies bedeutet, dass Gewebe- und Nervenschädigungen in der frühen Entwicklung (Baby, Kleinkind) „maskiert“ werden und erst später (Adoleszenz, Erwachsenenalter), wenn das System nach abgeschlossener Ausreifung auf die Erkennung von Außeneinwirkungen umgestellt wird, reaktiviert werden können mit der Folge, dass solche Schmerzen dann von Ärzten meist als „funktionell“ oder „nicht erklärbar“ eingeschätzt werden [29, 84].

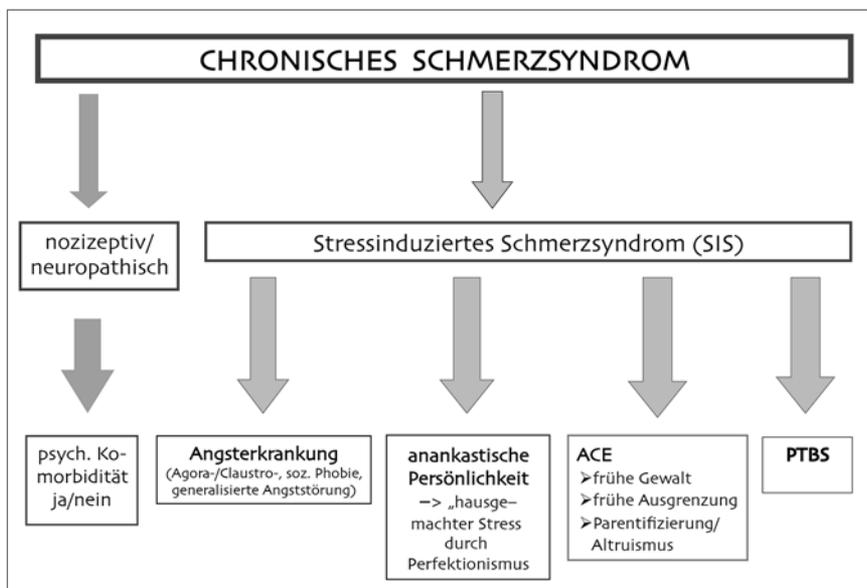


Abb. 1: Biopsychosoziale Differenzialdiagnose bei chronischem Schmerz

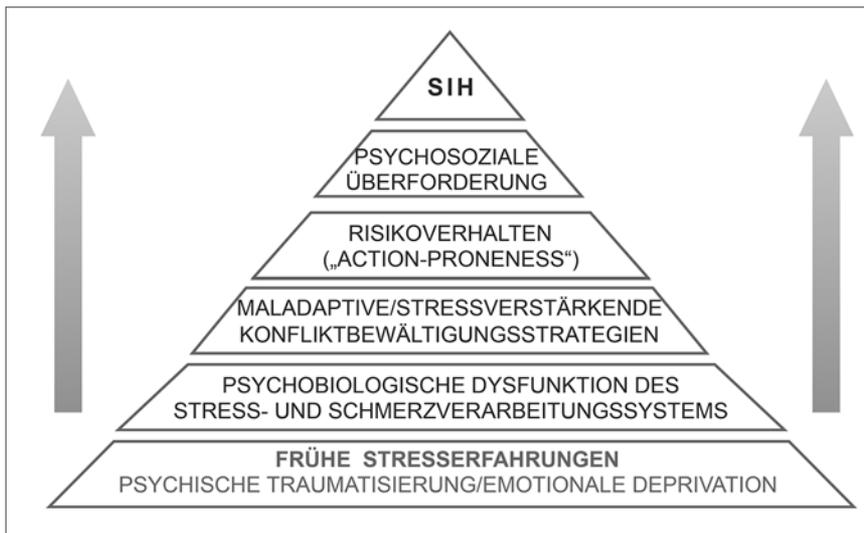


Abb. 2: Pathogenetische Zusammenhänge zwischen frühkindlichen Stressfaktoren und späterem Auftreten einer stressinduzierten Hyperalgesie (SIH)

Ebenso kann als Folge einer längeren postnatalen Trennung vom Muttertier eine anhaltende Belastungssituation im Erwachsenenalter zur Auslösung von Muskelschmerzen im ganzen Körper führen [2]. Mithilfe eines tierexperimentellen Modells für stressinduzierte Schmerzsyndrome konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine (experimentell induzierte) frühe Bindungsstörung bei ausgewachsenen Ratten durch die verstärkte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (IL-6) und Adrenalin zu einer erhöhten Sensitivierung des nozizeptiven Systems führen kann [32, 33, 70]. Die zugrundeliegenden biochemischen und neurobiologischen Parameter sind in Abb. 2 zusammengefasst. Eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung von Disstress und Schmerz scheint dem Neuropeptid Cholezystokinin (CCK) und seiner Interaktion mit dem CCK-2-Rezeptor zuzukommen [6, 49]. Cholezystokinin ist auch hinsichtlich seiner Bedeutung bei der Vermittlung Nocebo-induzierter Schmerzen gut untersucht [4], d.h. es geht dabei um die Wechselwirkungen zwischen individuellem Angsterleben und Schmerzempfinden. Neurobiologisch führt eine emotional Sicherheit gebende Hauptbezugsperson über die Aktivierung des ventromedialen Präfrontalkortex experimentell zu Schmerzdämpfung [24], während das Erleben von sozialer Ausgrenzung („Alleingelassenwerden“) über eine Aktivierung im Bereich des dorsalen anterioren Gyrus

cinguli (dACC) mit einem verstärkten Schmerzerleben verknüpft ist [25].

Dies erklärt auch die Befunde von Studien, nach denen bei chronischen Schmerzpatienten ohne nachweisbare Gewebeschädigung gehäuft ein – in der frühen Kindheit geprägtes – unsicheres Bindungsverhalten und damit einhergehend ein gesteigertes Schmerzempfinden festgestellt wurde [58]. Auch bei Personen mit unsicherem Bindungsverhalten, denen im Labor Schmerz appliziert wurde, war das Schmerzempfinden signifikant stärker ausgeprägt.

Eine wesentliche Mediatorfunktion zwischen frühem Disstress und späterer Schmerzvulnerabilität haben zwei Neuropeptide, die im Bereich des Hypothalamus sezerniert werden und sowohl zentral als auch peripher wirksam sind:

- Oxytocin („Kuschelhormon“), das durch Bindung, Beziehung und das Erleben sozialer Unterstützung Stress, Angst, Depression und auch Schmerz reduziert [65].
- Neuropeptid Y (NPY) ist auf spinaler Ebene zu Substanz P antagonistisch wirksam. Darüber hinaus wirkt NPY über seine Bindung an den NPY-1-Rezeptor in den Bereichen von Amygdala, Hypothalamus und PAG schmerzdämpfend und antagonistisch zur stressinduzierten Ausschüttung von CRH. NPY wird auch eine wesentliche Rolle beim Auftreten chronischer Schmerzen im Rahmen einer PTBS zugeschrieben. Anhaltender Disstress

führt zum Rückgang der Aktivierung von NPY und damit zu einem erhöhten Schmerzempfinden [71].

Als *Fazit* kann also festgehalten werden, dass Stress- und Schmerzverarbeitungssystem neurobiologisch eng miteinander verknüpft sind. Beide Systeme sind zwar genetisch präformiert, jedoch kann es zu Einschränkungen ihrer Ausreifung bzw. zur „Maskierung“ (und späteren Reaktivierung) durch ungünstige Umweltbedingungen in der Kindheit in Abhängigkeit von der Hirnentwicklung („vulnerable Zeitfenster“) kommen. Das Stressverarbeitungssystem des Menschen hat die Aufgabe, ein durch körperliche, psychische oder soziale Belastungssituationen bedrohtes inneres Gleichgewicht wiederherzustellen („Allostase“). Dies geschieht über neurobiologische ebenso wie über verhaltensbezogene Mechanismen. Eine Dysfunktion beider Systeme kann über zentrale und spinale neurobiologische Mechanismen („stressinduzierten Hyperalgesie“) zur Entwicklung ausschließlich Stress bedingter Schmerzsyndrome führen (vgl. Abb. 1).

### Konsequenzen für die Begutachtung

Die skizzierten Zusammenhänge führen zu einer deutlich erhöhten Komplexität bei der Begutachtung chronischer Schmerzzustände und damit auch zu erheblich höheren Anforderungen an die fachliche Kompetenz des Gutachters auch bei der Beurteilung zur Einschränkung der beruflichen Leistungsfähigkeit.

- Neben neuropathischen und nozizeptiv determinierten Schmerzen sollte routinemäßig auch eine *stressinduzierte Hyperalgesie als potenzielle Ursache* eines chronischen Schmerzgeschehens in Betracht gezogen und abgeklärt werden (vgl. Abb. 2).
- Eine primär am Ausmaß der peripheren Gewebeschädigung orientierte Bewertung eines chronischen Schmerzgeschehens ist aufgrund der zahlreichen anderen Einflussfaktoren auf das individuelle Schmerzerleben überholt. Das individuelle Schmerzerleben wird durch die *biopsychosoziale Gesamtverfassung* und nicht durch das Ausmaß einer peripheren Schädigung determiniert!

- Die Feststellung von Aggravation und Simulation ausschließlich aufgrund einer Diskrepanz hinsichtlich des Ausmaßes des peripheren Befundes einerseits und der Schmerzangaben des Patienten andererseits ist obsolet.
- *Psychische, soziale und biographische Einflussfaktoren* sind im Hinblick auf das individuelle Schmerzerleben und die Leistungsfähigkeit grundsätzlich immer sorgfältig und gezielt abzuklären und im Hinblick auf ihre Relevanz zu bewerten. In erster Linie geht es um die Exploration von frühen Schmerzerfahrungen durch invasive medizinische Maßnahmen oder körperliche Misshandlung, um emotionale Ausgrenzung und Zurückweisung sowie psychische Traumatisierung durch sexuellen Missbrauch oder Erleben von Gewaltverhalten zwischen den Eltern; auch Suchtprobleme und Suizidversuche oder -drohungen bei einem Elternteil fallen darunter.
- Ist diese biopsychosoziale Beurteilung dem beauftragten Gutachter vor dem Hintergrund seiner fachspezifischen Kompetenz nicht möglich (z.B. Orthopädie, Neurologie), sollte grundsätzlich ein weiteres Gutachten zu diesem Zweck als Ergänzung durchgeführt werden.
- Beim vollständigen Fehlen eines peripheren Befundes im Sinne einer Schmerz verursachenden Gewebeschädigung ist die Möglichkeit eines *rein zentral generierten Schmerzgeschehens* zu berücksichtigen: Schmerz kann ausschließlich Stress induziert sein und dann Leitsymptom einer psychischen bzw. psychosomatischen Erkrankung sein, z.B. in Folge psychischer Traumatisierung oder einer anhaltend belasteten Lebenssituation, die starke Gefühle von Hilf- und Hoffnungslosigkeit verursacht (z.B. Pflege eines nahestehenden Angehörigen mit Demenz).
- Das anhaltende Erleben von sozialer Ausgrenzung (z.B. bei Migranten) ist geeignet, zentral Schmerzen zu generieren oder durch eine periphere Gewebeschädigung induzierte Schmerzreize im subjektiven Erleben zu verstärken.
- Der gegenwärtige wissenschaftliche Kenntnisstand zur SIH bietet auch

eine ganze Reihe von Positivkriterien, die mosaiksteinartig genutzt werden können, um eine solche Diagnose zu begründen:

- Exploration von Ängsten, ängstlicher Grundpersönlichkeit, Hyperarousal und Intrusionen/Flashbacks
- Abklärung des Ausmaßes an Perfektionismus, Überaktivität und Leistungsorientierung
- Sorgfältige Exploration der Entwicklungsbedingungen in Kindheit und Jugend, nicht nur hinsichtlich psychischer Traumatisierung, sondern auch hinsichtlich emotionaler Vernachlässigung und früher Ausgrenzung sowie frühen medizinisch bedingten Schmerzerfahrungen.
- Abklärung adaptiver bzw. maladaptiver Bewältigungsstrategien
- Abklärung der Bindungstypologie (sicher vs. unsicher-vermeidend oder -verwickelt)
- Abklärung bzgl. Parentifizierung und überzogenem Altruismus

Die Ergebnisse eines Stresstests unter Biofeedback-Ableitung (Muskelverspannung, Herzratenvariabilität, Hautleitwiderstand) könnten in Zukunft als ein objektivierender psychophysiologischer Marker hinsichtlich Stressvulnerabilität herangezogen werden. Auch die Ermittlung des „allostatic load“-Scores (einige Laborwerte, Blutdruck, Bauch-Hüft-Umfang usw.) als Indikator für eine lebenslang erhöhte Stressbelastung kann in Betracht gezogen werden [15, 54].

Da leider sehr viele medizinische Gutachten den skizzierten wissenschaftlichen Forschungserkenntnissen der letzten zehn Jahre nicht gerecht werden, hat dies weitreichende Auswirkungen für die sozialgerichtliche Rechtsprechung. Dabei spielt auch eine nicht unerhebliche Rolle, dass es bei der sehr niedrig angesetzten Pauschalhonorierung von Gutachten seitens der Deutschen Rentenversicherung (DRV) gar nicht möglich ist, eine hinreichend differenzierte und zeitaufwändige Untersuchung bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen unter Berücksichtigung der AWMF-Leitlinie [87, 88, 90] durchzuführen. Damit hat die DRV keine gute Ausgangsposition, wenn es zum Sozialgerichtsverfahren kommt. Für eine Entscheidung, ob der Antrag auf Rente wegen Erwerbsminderung ohne

das Risiko Sozialgericht „durchgewinkt“ wird, werden dann teilweise andere Kriterien herangezogen, z.B. Statistiken zu Chancen und Risiken bei dem im Einzelfall zuständigen Sozialgericht. Spätestens dann wird offensichtlich, dass viele Gutachten bei chronischen Schmerzproblemen, insbesondere bei stressinduzierten Schmerzstörungen, gegen die Vorgaben des Bundessozialgerichts verstoßen und es gegenwärtig keine sozialmedizinische Gleichbehandlung gibt.

Vor diesem Hintergrund wurde erstmals vor zehn Jahren eine wissenschaftliche Leitlinie zur Begutachtung von Schmerz von den inhaltlich zuständigen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften entwickelt [87, 88, 90]. Die aktuelle Leitlinie für die ärztliche Begutachtung von Menschen mit chronischen Schmerzen beinhaltet den derzeit aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und ist daher von den ernannten Sachverständigen zu beachten. Zu ihrer Umsetzung werden diverse ärztliche Fortbildungen angeboten. So hat beispielsweise die Interdisziplinäre Gesellschaft für Psychosomatische Schmerztherapie (IGPS) ein spezielles Curriculum mit zertifiziertem Abschluss aufgebaut („Zertifizierter Schmerzgutachter, IGPS“) und 2014 durch die Veröffentlichung eines darauf bezogenen Leitfadens [19] ergänzt. Konsequenzen haben die dargestellten Entwicklungen nicht nur hinsichtlich der Auswahl der von Richtern zu ernennenden Sachverständigen und die formale und inhaltliche Überprüfung der eingereichten Gutachten, sondern auch für die Fassung der von ihnen an die Sachverständigen zu stellenden Beweisfragen. Auf die erforderlichen Modifikationen wird in einer weiteren Publikation gesondert eingegangen.

#### Literatur

- 1 Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Gollari G, Reis V, Cuneo JG: Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* (2014), 76: 2–11
- 2 Alvarez P, Green PG, Levine JD. Stress in the adult rat exacerbates muscle pain induced by early life stress. *Biol Psychiatry* (2013), 74: 688–95
- 3 Barboza Solis C, Kelly-Irving M, Fantin R, Darnaudery M, Torrisani J, Lang T, Delpierre C: Adverse childhood experiences and physiological wear-and-tear in midlife: findings from the 1958 British birth cohort. *Proc Natl Acad Sci USA* (2015), 112: E738–46
- 4 Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G: The biochemical and neuroendocrine bases of the

- hyperalgesic nocebo Effect. *J Neurosci* (2006), 26: 12014–22
- 5 Bonanno GA, Noll JG, Putnam FW, O'Neill M, Trickett PK: Predicting the willingness to disclose childhood sexual abuse from measures of depressive coping and dissociative tendencies. *Child Maltreatment* (2003), 8: 302–18
- 6 Bowers ME, Choi DC, Ressler K: Neuropeptide regulation of fear and anxiety: implications of cholecystokinin, endogenous opioids and neuropeptide. *Physiol Behav* (2012), 107: 699–710
- 7 Buhle JT, Kober H, Ochsner KN, Mende-Siedlecki P, Weber J, Hughes BL, Kross E, Atlas LY, McRae K, Wager TD: Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Soc Cogn Affect Neurosci* (2013), 8: 609–16
- 8 Bundessozialgericht, Urteile vom 9.05.2006 – B 2 U 1/05 R in SozR 4-2700 § 8 Nr. 17 und B 2 U 26/04 R
- 9 Bushnell MC, Ceko M, Low LA: Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* (2013), 14: 5012–11
- 10 Cairns BE: Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil* (2010), 37: 391–410
- 11 Chase ND: Parentification. An overview of theory, research and social issues. In: Chase ND (ed) *Burdened children, theory, research and treatment of parentification*. Thousand Oaks: Sage 1999
- 12 Chisholm K, Carter MC, Ames EW, Morison SJ: Attachment security and indiscriminately friendly behaviour in children adopted from Romanian orphanages. *Dev Psychopathol* (1995), 7: 283–94
- 13 Colvert E, Rutter M, Kreppner J, Beckett C, Castle J, Groothues C, Sonuga-Barke EJ: Do theory of mind and executive function deficits underlie the adverse outcomes associated with profound early deprivation? Findings from the English and Romanian adoptees study. *J Abnorm Child Psychol* (2008), 36: 1057–68
- 14 Cuthbert BN, Insel TR: Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013, 11:126; <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/126>
- 15 Danese A, McEwen BS: Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* (2012), 106: 29–39
- 16 Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA: Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* (2004), 23: 392–401
- 17 Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC: The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* (2009), 47: 864–71
- 18 Eatough EM, Waya JD, Chang C-H: Understanding the link between psychosocial work stressors and work-related musculoskeletal complaints. *Appl Ergonom* (2012), 43: 554–63
- 19 Egle UT, Kappis B, Schairer U, Stadtlund C (Hrsg): *Begutachtung chronischer Schmerzen*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2014
- 20 Egle UT: Gesundheitliche Langzeitfolgen psychisch traumatisierender und emotional depriverender 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*, S. 24–39, Stuttgart: Schattauer, 2015
- 21 Egle UT, Ecker-Egle M-L, Nickel R: Fibromyalgie-Syndrom – eine Stressverarbeitungsstörung. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (2011), 162: 326–37
- 22 Egle UT, Frommberger U, Kappis B: Begutachtung bei Posttraumatischer Belastungsstörung mit Leitsymptom Schmerz. *Schmerz* (2014), 28: 354–64
- 23 Egloff N, Egle UT, von Känel R: Weder Descartes noch Freud? Aktuelle Schmerzmodelle in der Psychosomatik. *Praxis* (Bern 1994) (2008), 97: 549–57
- 24 Egloff N, Hirschi A, von Känel R: Traumatization and chronic pain: a further model of interaction. *J Pain Res* (2013), 6: 765–70
- 25 Eisenberger N: The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neuroscience* (2012), 13: 421–434
- 26 Eisenberger NI, Master SL, Inagaki TK, Taylor SE, Shirinyan D, Lieberman MD, Naliboff BD: Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *PNAS* (2011), 108: 11721–26
- 27 Felitti V, Anda R, Nordenberg D, Williamson D, Spitz A, Edwards V, Koss M, Marks J: Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *Am J Prev Med* (1998), 14: 245–58
- 28 Fiddler M, Jackson J, Kapur N, Wells A, Creed F: Childhood adversity and frequent medical consultations. *Gen Hosp Psychiatry* (2004), 26: 367–77
- 29 Fitzgerald M, McKelvey R: Nerve injury and neuropathic pain - A question of age. *Exp Neurol* 2016; 275: 296–302
- 30 Flannery RB, Perry JC: Self-rated defense style, life stress, and health status: An empirical assessment. *Psychosomatics* (1990), 31: 313–20
- 31 Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, Bair E, Baraian C, Mack N, Slade GD, Maixner W: Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* (2013), 14 (12 Suppl): T75–90
- 32 Green PG, Alvarez P, Gear RW, Mendoza D, Levine JD: Further validation of a model of fibromyalgia syndrome in the rat. *J Pain* (2011), 12: 811–18
- 33 Green PG, Chen X, Alvarez P, Ferrari LF, Levine JD: Early-life stress produces muscle hyperalgesia and nociceptor sensitization in the adult rat. *Pain* (2011), 152: 2549–56
- 34 Gündel H, Valet M, Sorg C, Huber D, Zimmer C, Sprenger T, Tölle TR: Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. *Pain* (2008), 137: 413–21
- 35 Gupta A, Silman AJ, Ray D et al: The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: Results from a prospective population based study. *Rheumatol* (2006), 46: 666–71
- 36 Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E et al: Mechanical injury and psychosocial factors in the workplace predict the onset of widespread body pain: A 2-year prospective study amongst cohorts of newly-employed workers. *Arthritis Rheum* (2004), 50: 1655–1664
- 37 Heinrichs M, von Dawans B, Domes G: Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* (2009), 30: 548–57
- 38 Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R et al: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* (2000), 284: 592–97
- 39 Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM: Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* (2009), 60: 214–25
- 40 Hermann C, Hohmeister J, Demirakca S, Zohsel K, Flor H: Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* (2006), 125: 278–85
- 41 Insel TR, Cuthbert BN, Garvey MB, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang PM: Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatr* (2010), 167: 748–51
- 42 Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Tan Y, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Hanke M, Steven C. R. Williams SCR, Choy E, Vitton O, Gracely R, Ingvar M, Kong J: Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthr Rheum* (2013), 65: 3293–303
- 43 Karatsoreos IN, McEwen BS: Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci* (2011), 15: 576–84
- 44 Kendall-Tackett K: The health effects of childhood abuse: Four pathways by which abuse can influence health. *Child Abuse Neg* (2002), 26: 715–29
- 45 Kivimäki M, Leino-Arias P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, Vartiama M, Brunner E, Vahtera J: Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res* (2004), 57: 417–22
- 46 Knaster P, Karlsson H, Estlander A-M, Eija Kalso E: Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatr* (2012), 34: 46–52
- 47 Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC: The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci* (2005), 102: 12950–55
- 48 Lampe A, Söllner W: 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*, S. 424–40, Stuttgart: Schattauer, 2015
- 49 Lovick TA: Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neurosci Biobehav Rev* (2008), 32: 852–62
- 50 Lyons-Ruth K, Bureau JF, Riley CD, Atlas-Corbett AF: Socially indiscriminate behavior in the Strange Situation: convergent and discriminant validity in relation to caregiving risk, later behavior problems, and attachment insecurity. *Dev Psychopathol* (2009), 21: 355–72
- 51 Malone JC, Cohen S, Liu SR, Vaillant GE, Waldinger RJ: Adaptive midlife defense mechanisms and late-life health. *Pers Individ Diff* (2013), 55: 85–89
- 52 McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR: CRH engagement of the locus ceruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron* (2015), 87: 605–20
- 53 McEwen BS: Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* (1998), 338: 171–79
- 54 McEwen BS: Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism* (2015), 64: S2–S10
- 55 McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ: Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci* (2009), 12: 342–48
- 56 Meaney MJ, Szyf M: Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome *Dialogues Clin Neurosci* (2005), 7: 103–23
- 57 Mehta, MA, Golembi NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A., Williams SC, Rutter M, Sonuga-Barke EJ: Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees Study Pilot. *J. Child Psychol. Psychiatry* (2009), 50: 943–51
- 58 Meredith P, Ownsworth T, Strong J: A review of the evidence linking adult attachment theory and

- chronic pain: presenting a conceptual model. *Clin Psychol Rev* (2008), 28: 407–29
- 59 Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M: Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* (2011), 12: 524–38
- 60 Molnar DS, Flett GL, Sadava SW, Colautti J: Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia. *J Psychosom Res* (2012), 73: 295–300
- 61 Nicholl BI, Macfarlane GJ, Davies KA et al: Premorbid psychosocial factors are associated with poor health related quality of life in subjects with new onset of chronic widespread pain – Results from the EPIFUND study. *Pain* (2009), 141: 119–126
- 62 Nickel R, Egle UT: Coping with conflict as a pathogenetic link between psychosocial adversities in childhood and psychic disorders in adulthood. *Z Psychosom Med Psychother* (2001), 47: 332–47
- 63 Nickel R, Egle UT: Psychological defense styles, childhood adversities and psychopathology in adulthood. *Child Abuse & Negl* (2006), 30: 157–70
- 64 Olff M, Langeland W, Gersons BP: Effects of appraisal and coping on the neuroendocrine response to extreme stress. *Neurosci Biobehav Rev* (2005), 29: 457–67
- 65 Rash J, Aguirre-Camacho A, Campbell TS: Oxytocin and pain. A systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain* (2014), 30: 453–62
- 66 Roozendaal B, McEwen BS, Chararij S: Stress, memory and the amygdala. *Nat Neurosci Rev* (2009), 10: 423–33
- 67 Schier K, Egle UT, Nickel M, Kappis B, Herke M, Hardt J: Parentifizierung in der Kindheit und psychische Störungen im Erwachsenenalter. *Psychother med Psych* (2011), 61: 364–371
- 68 Schier K, Herke M, Nickel R, Egle UT, Hardt J: Long-term sequelae of emotional parentification: A cross-validation study using sequences of regressions. *J Child Fam Stud* (2015), 24: 1307–21
- 69 Schroeter C, Ehrental JC, Giuliani M, Neubauer E, Gantz S, Amelung D, Balke D, Schiltenswolf M: Attachment, symptom severity, and depression in medically unexplained musculoskeletal pain and osteoarthritis: a cross-sectional study. *PLoS One* (2015), 10: e0119052
- 70 Schwaller F, Fitzgerald M: The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci* (2014), 39: 344–52
- 71 Scioli-Salter ER, Forman DE, Otis JD, Gregor K, Valovski I, Rasmuson AM: The shared neuroanatomy and neurobiology of comorbid chronic pain and PTSD: therapeutic implications. *Clin J Pain* (2015), 31: 363–74
- 72 Stoeter P, Bauermann T, Nickel R, Corluca L, Gawehn J, Vucurevic G, Vossel G, Egle UT: Cerebral activation in patients with somatoform pain disorder exposed to pain and stress: an fMRI study. *Neuroimage* (2007), 36: 418–30
- 73 Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G: Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* (1997), 349: 599–603
- 74 Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J: Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* (2002), 288: 857–61
- 75 Thompson T, Keogh E, French CC, Davis R: Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli. *Pain* (2008), 134: 187–96
- 76 Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T et al: Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci* (2010), 13: 46–61
- 77 Turecki G, Meaney MJ: Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biol Psychiatry* (2014), pii: S0006–3223 (14) 00967–6
- 78 Uvnäs-Moberg K: Antistress pattern induced by oxytocin. *News Physiol Sci* (1998), 13: 22–5
- 79 Vaillant GE: Natural history of male psychological health V. The relation of choice of ego mechanisms of defense to adult adjustment. *Arch Gen Psychiatry* (1976), 33: 535–45
- 80 Vaillant GE, Mukamal K: Successful aging. *Am J Psychiatry* (2001), 158: 839–47
- 81 Vaillant GE, Vaillant CO: Natural history of male psychological health XII: A 45-year study of successful aging at age 65. *Am J Psychiatry* (1990), 147: 31–37
- 82 van Houdenhove B, Egle UT: Fibromyalgia: A stress disorder. Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* (2004), 73: 267–75
- 83 Walker LS, Sherman AL, Bruehl S, Garber J, Smith CA: Functional abdominal pain patient subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain* (2012), 153: 1798–806
- 84 Walker SM, Beggs S, Baccei ML: Persistent changes in peripheral and spinal nociceptive processing after early tissue injury. *Exper Neurol* (2016), 275: 253–60
- 85 Weaver IC, Cervoni N, Champagne F, Meaney MJ: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* (2004), 7: 847–54
- 86 Wegman HL, Stetler C: A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. *Psychosom Med* (2009), 71: 805–12
- 87 Widder B, Egle UT, Foerster K, Schiltenswolf M: Leitlinien zur Begutachtung chronischer Schmerzzustände. *Akt Neurol* (2005), 32: 149–54
- 88 Widder B, Dertwinkel R, Egle UT, Foerster K, Schiltenswolf M: Leitlinie für die Begutachtung von Schmerzen. *Psychotherapeut* (2007), 52: 334–346
- 89 Widder B: Schmerzsyndrome. In: Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin (Hrsg.). *Sozialmedizinische Begutachtung für die gesetzliche Rentenversicherung*. 7. Aufl. S. 600, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011
- 90 Widder B, Schiltenswolf M, Egle UT et al: Leitlinie für die ärztliche Begutachtung von Menschen mit chronischen Schmerzen. *AWMF-Register Nr. 030/102*. 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-102.html>
- 91 Woolf J: Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* (2011), 152 (3 Suppl): S2–15
- 92 Yoshida W, Seymour B, Koltzenburg M, Dolan RJ: Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *J Neurosci* (2013), 33: 5638–46
- 93 Zeanah CH, Smyke AT, Koga SF, Carlson E: Bucharest Early Intervention Project Core Group. Attachment in institutionalized and community children in Romania. *Child Dev* (2005) 76: 1015–28