Wissenschaftliche Fakten und Hintergrundinformationen zum Animationsfilm



Boris Zernikow & Julia Wager

Datteln, Dezember 2014

Liebe Leserin, lieber Leser,

in diesem Begleitheft haben wir die wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse zusammengetragen, die dem Animationsfilm *'Den Schmerz verstehen und was zu tun ist… in 10 Minuten'* zugrunde liegen. Der Film richtet sich an Kinder und Jugendliche mit chronischen Schmerzen. Sie sollen ihre Erkrankung besser verstehen und Wege kennenlernen, wie sie am besten mit den Schmerzen umgehen. Der Film kann kostenlos auf YouTube angesehen werden (https://www.youtube.com/watch?v=KpJfixYgBrw) und liegt nicht nur in Deutsch, sondern in vielen anderen Sprachen vor, z.B. in Englisch, Türkisch, Arabisch, Russisch, Griechisch, Polnisch, Serbo-Kroatisch, Spanisch, Italienisch, Portugiesisch, Chinesisch. Alle Sprachversionen stehen auf der Homepage[1] sowie auf dem YouTube Kanal des Deutschen Kinderschmerzzentrums[2] zur Verfügung.

Der Film nutzt eine verständliche Sprache und eingängige Bilder, um zu erklären, wie sich akute von chronischen Schmerzen unterscheiden, wie chronische Schmerzen entstehen und was man dagegen tun kann. Die Inhalte des Films basieren auf wissenschaftlichen Fakten, die in diesem Begleitheft zusammengetragen sind.

Das Begleitheft richtet sich an Ärzte, Psychologen und andere Versorger, die den Animationsfilm in ihrer täglichen Arbeit mit chronisch schmerzkranken Kindern und Jugendlichen nutzen möchten. Einige Kinder und Jugendliche möchten bestimmt mehr über die Hintergründe der Filminhalte erfahren, oder einzelne Aspekte mit Ihnen diskutieren. Um Sie auf eine solche Diskussion vorzubereiten, haben wir den wissenschaftlichen Hintergrund des Films aufbereitet. Das Begleitheft kann in chronologischer Reihenfolge gelesen, aber auch als Nachschlagewerk genutzt werden. Um die Anwendung des Dokumentes zu vereinfachen, finden Sie passend zu den einzelnen Originalaussagen des Films weiterführende wissenschaftliche Erklärungen.

Wir wünschen Ihnen viel Freude mit dem Film und dem Begleitheft!

Bei Fragen nehmen Sie gerne Kontakt mit uns auf.



Boris Zernikow & Julia Wager

info@deutsches-kinderschmerzzentrum.de

[1] Homepage: http://www.deutsches-kinderschmerzzentrum.de/jugendliche/video-den-schmerz-verstehen/#c1645

[2] YouTube Kanal des DKSZ: https://www.youtube.com/channel/UCnhSJzaka3B66uve3MmUpiQ

1

Jeder kennt Schmerz. Aber weißt Du auch, dass Schmerz nicht gleich Schmerz ist?
Es existieren zwei total verschiedene Arten von Schmerzen!
Den einen Schmerz nennt man Akutschmerz! Den hat jeder von uns schon mal erlebt. Er entsteht, wenn du Dich verletzt, beispielsweise, weil du in eine Scherbe trittst, einen Fahrradunfall hast oder mit dem Hammer auf den Daumen haust. Je größer die Verletzung, desto größer ist der Schmerz. Ein Faustschlag von einem Boxer tut mehr weh als ein Stupser von einer Freundin. Akutschmerz tut am Anfang am meisten weh, aber wenn die Verletzung heilt, wird er weniger und verschwindet dann ganz. Akutschmerz ist sehr wichtig für das menschliche Leben. Er hat eine Warnfunktion. Er sagt: „Achtung, auf eine Scherbe getreten, nicht weiterlaufen, sonst kommt Dreck in die Wunde. Besser mal den Fuß hoch legen".

Schmerzdefinition

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert Schmerz – sowohl für Kinder als auch für Erwachsene – als ein '**unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis**, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache (Merskey & Bogduk 1994, S.210). Diese Definition macht deutlich, dass Schmerz nicht nur eine sensorische Wahrnehmung ist, sondern auch eine affektive Erfahrung. Schmerz kann das Symptom einer tatsächlichen Gewebeschädigung sein, aber auch wahrgenommen werden, bevor eine solche Schädigung auftritt oder wenn eine Person eine solche Schädigung erwartet oder erinnert. Die Breite dieser Schmerzdefinition beinhaltet erste Anhaltspunkte für eine unterschiedliche Pathophysiologie akuter und chronischer Schmerzen.

Akuter Schmerz

Schmerz ist eine alltägliche Erfahrung (Eccleston 2013; Gilbert-MacLeod et al., 2000). Meist handelt es sich um nozizeptiven Schmerz ohne Gewebeschädigung oder um akuten Schmerz aufgrund von kleinen Verletzungen. ***Nozizeptiver Schmerz*** tritt auf, sobald ein Schmerzrezeptor der Haut (Nozizeptor, s.u.) durch einen kurzen **überschwelligen Reiz**, wie z.B. sehr heißes oder kaltes Wasser, starken Druck oder scharfes Essen, aktiviert wird. Die Schmerzschwelle, d.h. die Reizintensität, die als schmerzhaft wahrgenommen wird, ist bei jedem unterschiedlich (Blankenburg et al., 2010). Meistens geht eine **Nozizeptoraktivierung** nicht mit einer Gewebeschädigung einher und hat lediglich eine **Warnfunktion**, die dazu führen kann, dass das betroffene Körperteil reflexartig zurückgezogen wird.

Akuter Schmerz tritt bei **Gewebeschädigungen** auf. Die Schmerzintensität korreliert eng mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung (Miró et al., 2009), jedoch wird die Schmerzwahrnehmung durch psychologische Faktoren beeinflusst (Wood et al., 2011). Akuter Schmerz bildet sich mit fortschreitender Gewebsheilung zurück und verschwindet dann ganz.

Schmerz ist aufgrund seiner evolutionären Funktion eng mit Emotionen, speziell mit Gefühlen von Angst und Furcht, verbunden (Williams 2002). Dieser enge Zusammenhang wird auch durch eine enge kortikale Vernetzung von somatosensorischen und affektiven Hirnarealen deutlich (Legrain et al., 2011).

Die Schmerzwahrnehmung wird durch unterschiedliche demographische Parameter beeinflusst. Jüngere Kinder (6-8 Jahre) reagieren sensibler auf kurze experimentelle Schmerzreize als ältere Kinder (9-12 Jahre) (Blankenburg et al., 2010). Mädchen reagieren auf diese Art der Reize, vor allem auf Hitzereize, empfindlicher als Jungen (Blankenburg et al., 2010). In epidemiologischen Studien berichten Mädchen häufiger Schmerzen als Jungen. Jedoch berichten jüngere Kinder seltener Schmerzen als ältere (Du et al., 2011).

Auf der Verhaltensebene hat akuter Schmerz eine **‚unterbrechende' Funktion** (Eccleston 2013). Wenn Schmerz als relevant eingeschätzt wird, erhält er große Aufmerksamkeit. In der Folge werden unterschiedliche automatisierte Verhaltensweisen ausgelöst, wie z.B. die Schonung der betroffenen Extremität. Auf der physiologischen Ebene beugt dieses Verhalten Infektionen sowie weiteren Verletzungen vor und unterstützt den Heilungsprozess. Je stärker der Schmerz wahrgenommen wird, umso stärker ist die unterbrechende, protektive Funktion (Eccleston 2013).

Schmerzphysiologie

An der Verarbeitung von Schmerzreizen sind sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem (PNS, ZNS) beteiligt (Schäfer 2009). Nozizeption umfasst die Sub-Prozesse Transduktion, Transmission, Modulation und Wahrnehmung (Binder et al., 2011). ***Transduktion*** entsteht dort, wo eine (potentiell) schädliche Reizung oder Verletzung auftritt. Sie ist die **Übersetzung** der durch einen überschwelligen Reiz oder eine Gewebeschädigung ausgelösten biochemischen oder biophysikalischen Signale **in Aktionspotentiale der Nerven** (Caterina & Julius 1999). Eine solche überschwellige Reizung aktiviert unterschiedliche periphere Nervenfasern (Woolf & Salter 2000). Diese Nervenfasern (**Nozizeptoren**) machen den Großteil der afferenten Fasern (90%) in den meisten Gewebearten aus. Interessanterweise beinhaltet das Hirngewebe keine Nozizeptoren. Es gibt zwei Arten von Nozizeptoren, **C-Fasern und Aδ-Fasern**. Anatomisch zeigen sie sich als freie Nervenendigungen in dem innervierten Gewebe. C-Fasern sind nicht-myelinisierte Nervenfasern und haben eine vergleichsweise langsame Übertragungsgeschwindigkeit von etwa 1 m/s. Aδ-Fasern sind dünn myelinisiert und ermöglichen eine 10 bis 25 Mal schnellere Übertragung im Vergleich zu C-Fasern (Schäfer 2009). C- und Aδ-Fasern besitzen spezialisierte Kanäle und Rezeptoren an ihren freien Nervenendigungen, die **selektiv** durch mechanische, thermische oder chemische Reize aktiviert werden (Caterina & Julius 1999). Die Intensität und Eigenschaft des Reizes wird durch die Frequenz der Aktionspotentiale in unterschiedlichen Fasern kodiert. In der Haut, den Muskeln und Gelenken gibt es viele C- und Aδ-Fasern. In den viszeralen Strukturen findet man hingegen vor allem C-Fasern und nur wenige Aδ-Fasern. Die schnelle Signalübertragung von Aδ-Fasern ermöglicht dem Organismus eine schnelle Rückzugsbewegung beim Kontakt mit schädlichen Noxen, sodass eine fortschreitende oder dauerhafte Schädigung verhindert werden kann (Schäfer 2009).

Die Endigungen der nozizeptiven Neurone finden sich im **Rückenmark** (oder bei Signalen aus vom Kopf oder Nacken im trigeminalen Nucleus). Bei der Reizung von Nozizeptoren werden Neurotransmitter, wie z.B. Glutamat, im Rückenmark freigesetzt. Das Glutamat bindet an AMPA-Rezeptoren und bedingt so eine synaptische Erregung im Hinterhorn des Rückenmarks. Die Neurone übertragen die Information

entweder direkt oder indirekt über Interneurone zu anderen Neuronen (***Transmission***). Hierbei handelt es sich entweder um Motoneurone des Rückenmarks, wodurch ein nozizeptiver Reflex getriggert werden kann (s. unten), oder um wichtige Kerngebiete. Diese liegen im Hirnstamm, im Thalamus oder subkortikal. Schließlich erreicht die Information den **Kortex**, wo sie dem **Bewusstsein** zugängig werden kann (Woolf & Salter 2000). Die Ausschüttung von Glutamat im Rückenmark hängt mit der Intensität des Schmerzreizes zusammen. Bei stark schädlichen Reizen erfolgt eine lang anhaltende Glutamatausschüttung, die zwei unterschiedliche Folgen nach sich ziehen kann. Einerseits die kurzfristige Exzitation von Neuronen des Hinterhorns, andererseits eine Aktivierung von NMDA-Glutamat-Rezeptoren, die verantwortlich sind für bleibende Veränderungen der spinalen nozizeptiven Neurone. Es sind noch eine Reihe weiterer Neurotransmitter an der Verarbeitung nozizeptiver Signale im Rückenmark beteiligt, z.B. die Substanz P.

Einer der phylogenetisch ältesten Reflexe ist der Rückzugsreflex oder besser **Beugerückzugsreflex**. Dabei handelt es sich um einen spinalen Reflex, der ohne Beteiligung anderer Hirnareale ausgelöst wird. Er schützt den Körper vor schädlichen Reizen, indem die gereizte Stelle von dem Auslöser der Schädigung zurückgezogen wird. Nozizeptoren, sensorische Neurone im Rückenmark und Interneurone, die Motoneurone aktivieren, sind am Rückzugsreflex beteiligt. Das ipsilaterale Motoneuron bedingt eine Muskelanspannung in dem Beuger und eine Entspannung in dem korrespondierenden Strecker. Dieser Vorgang wird **reziproke Innervation** genannt. Interneurone ermöglichen die ***Modulation*** des Reflexes. Bei einer akuten Stimulation des Nozizeptors (z.B. wenn jemand in eine Glasscherbe tritt oder mit der Hand auf eine heiße Herdplatte fasst) zieht das Kind unmittelbar – in weniger als 0,5 Sekunden – den Fuß oder die Hand zurück. Die Aktivierung der Motoneuronen, die in dem kontralateralen Vorderhorn des Rückenmarks lokalisiert sind, sorgt dafür, dass die andere, nicht verletzte Extremität muskulär stabilisiert wird (gekreuzter Streckreflex). Weitere typische Reaktionen von Menschen auf schwere akute Verletzungen wurden von Walter Bradford Cannon als ***„fight-or-flight response“*** (kämpfe-oder-flüchte Reaktion) beschrieben (Cannon 1929). Die Nozizeptoraktivierung sensorischer Neurone im Rückenmark **stimuliert das sympathische Nervensystem**, was zu einer Zunahme der Herz- und Atemfrequenz sowie einer gesteigerten Durchblutung der Muskeln führt. Hierdurch wird die betroffene Person in die Lage versetzt, besser gegen die Bedrohung zu kämpfen oder zu fliehen. Die "*fight-or-flight response*" beinhaltet auch emotionale, kognitive und behaviorale Komponenten. Diese Reflexe sind lebenswichtig und daher ein deutlicher evolutionärer Vorteil.

In Nervenfasern, die andere sensorische Informationen als Schmerz übertragen, wie z.B. Berührung oder Körperwahrnehmungen, führen dauerhafte oder wiederholte Reizungen zu einer Habituation, die durch eine erhöhte Reizschwelle charakterisiert ist. **Nozizeptoren** hingegen stellen eine besondere Art der Nervenfaser dar, weil sie auf **wiederholte Reize** mit einem **Anstieg der Sensitivität** reagieren. Diese Veränderung bezeichnet man als **„periphere Sensibilisierung“**. Sie ist durch eine erniedrigte Reizschwelle sowie eine länger anhaltende Antwort auf eine akute Reizung gekennzeichnet (Sandkühler & Gruber-Schoffnegger 2012). Eine anhaltende Aktivierung oder Sensibilisierung eines Nozizeptors oder eines mechanosensitiven sensorischen Neurons kann aufgrund verschiedener Mechanismen entstehen. Diskutiert werden: eine lokale, periphere Immunreaktion verbunden mit der Freisetzung von Zytokinen, eine erhöhte sympathische Aktivität der Hinterwurzelganglien und eine Überregulation von Ionenkanälen und Rezeptormolekülen in Zellkörpern oder Endigungen beschädigter sensorischer Neurone. All diese Veränderungen verursachen als Reaktion auf eine Reizung **erhöhte oder veränderte Muster von Aktionspotentialen** in den beschädigten Nerven und anliegenden unbeschädigten Nerven

mit den Folgen einer abnormalen neuronalen Aktivierungen des ZNS und einem vermehrten Schmerzempfinden.

Das **ZNS** verändert sich auch durch wiederholte oder lang anhaltende nozizeptive Reize. Das ZNS, im speziellen das Hinterhorn, reagiert auf wiederholte Nozizeptoraktivierung von C-Fasern mit **funktionellen und strukturellen Veränderungen** ähnlich den zellulären Veränderungen, die sich beim Lernen in anderen ZNS Bereichen wie dem Hippocampus zeigen. Diese „**zentrale Sensibilisierung**" trägt zu einer verstärkten Wahrnehmung überschwelliger Reize bei. Die Schmerzempfindlichkeit wird gesteigert (Schmerzreize werden als schmerzhafter erlebt als vor der Veränderung, **Hyperalgesie**) und das schmerzhafte Areal weitet sich auch auf Regionen aus, die vorher nicht als schmerzhaft wahrgenommen wurden. Zudem lösen unschädliche und vorher nicht schmerzhafte Reize Schmerzen aus (**Allodynie**). Eine zentrale Sensibilisierung entwickelt sich aufgrund einer anhaltenden erhöhten Erregbarkeit der neuronalen Zellmembranen, einer Verstärkung des exzitatorischen Inputs und einer Abschwächung der interneuronalen Inhibition. Grundlage dafür bilden Veränderungen der neuronalen Genexpression, die zu einer vermehrten Produktion und Umsetzung von Schlüsselrezeptoren, Ionenkanälen und Signalwegen führt. Diese zellulär neuronalen Veränderungen können im Rahmen akuter Schmerzen nur kurzfristig auftreten, werden aber durch andere Mechanismen im Rahmen chronischer Schmerzen langfristig oder sogar dauerhaft aufrechterhalten (Basbaum et al., 2009; Woolf & Salter 2000).

Neben der afferenten Übertragung spielen auch efferente, **inhibitorische Mechanismen** eine extrem wichtige Rolle bei der Schmerzverarbeitung (Fields 2000). Absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm können mit Hilfe von Neurotransmittern wie Noradrenalin oder Serotonin die Erregbarkeit der spinalen nozizeptiven Neurone reduzieren, indem sie direkt oder indirekt inhibitorische Interneurone in der spinalen grauen Substanz stimulieren (Fields 2000). Studien mit gesunden Tieren haben gezeigt, dass das absteigende System vor allem schmerz-inhibitorisch wirkt (durch direkte Hemmung oder Reduktion der Hemmung auf inhibitorische Interneurone). Dies scheint sich im Rahmen **anhaltender Schmerzen** jedoch zu verändern. Vermutlich wird durch eine Aktivitätssteigerung von Zellpopulationen im Hirnstamm die Aktivität der absteigenden Bahnen so gesteigert, dass **inhibitorische Interneurone im Rückenmark vermehrt gehemmt** werden (wenn inhibitorische Interneurone, die eigentlich die Schmerzweiterleitung hemmen sollen, in ihrer Aktivität durch das absteigende System gehemmt werden, können sie weniger gut die Weiterleitung nozizeptiver Reize unterbinden, es werden also mehr nozizeptive Reize weiter geleitet) (Bingel & Tracey 2008; Gebhart 2004). Schmerzverarbeitung fußt auf einem System der endogenen Kontrolle, welches die nozizeptive Aktivität durch diese absteigenden modulierenden Systeme beeinflusst. Eine Beeinflussung findet ebenfalls durch **endogene Opioide** statt, die einen homeostatischen Rückkopplungsmechanismus der Kontrolle darstellen. Diese endogenen schmerzmodulierenden Systeme spielen eine entscheidende Rolle bei der Modulation der Schmerzreaktionen, z.B. durch Aufmerksamkeit, Ablenkung, Suggestion, Erwartung, Stress und Angst, Umweltbedingungen und Erfahrungen. Wenn die Balance dieser Mechanismen aus dem Gleichgewicht geraten ist, z.B. aufgrund motivationaler oder emotionaler Zustände eines Individuums, wird dies die spinale Modulation der Schmerzverarbeitung durch absteigende Bahnen grundlegend beeinflussen und die Schmerzempfindung wird verändert.

Eine bewusste ***Wahrnehmung*** von Schmerzen findet erst dann statt, wenn das Signal durch das Rückenmark und den Hirnstamm den **zerebralen Kortex** erreicht. Es gibt nicht den einen „Schmerz-

Kortex“, sondern vielmehr **unterschiedliche Schlüsselregionen**, die durch schädliche Reize oder Gewebeverletzung aktiviert werden, wie z.B. der Thalamus, der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, der anteriore Gyrus Cinguli, die Insel und der frontale Kortex (Apkarian et al., 2005). Schmerz ist ein **multidimensionaler Prozess**, der durch Vorerfahrungen, Emotionen, Kognitionen, kulturelle Prägung und soziale Faktoren beeinflusst wird und viele unterschiedliche Hirnregionen beansprucht. Während der somatosensorische Kortex vor allem die sensorischen deskriminativen Aspekte des Schmerzes verarbeitet, werden durch phylogenetisch ältere Kortexareale, wie z.B. den anterioren Gyrus Cinguli, autonome Reflexe wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz (zusammenfassend *pseudoaffektive Reflexe* genannt) durch Schmerzreize beeinflusst.

Erkrankungen mit stark verringerter Schmerzwahrnehmung

Die lebenswichtige Funktion akuter Schmerzen wird deutlich, wenn diese Körperwahrnehmung nicht ausreichend funktioniert. Es gibt Erkrankungen, bei denen die Schmerzwahrnehmung beeinträchtigt oder stark reduziert ist. Ein Beispiel hierfür ist die **Hereditäre sensorisch autonome Neuropathie (HSAN) Typ IV**. Bei den Patienten liegt eine **starke Veränderung des peripheren Nervensystems** vor (van den Bosch et al., 2014). Die HSAN IV ist eine seltene angeborene **Unempfindlichkeit für Schmerzen**, die durch das **Fehlen kleiner unmyelinisierter peripherer Nervenfasern** gekennzeichnet ist. Daher findet **keine Schmerz- oder Temperaturwahrnehmung** statt und die erkrankte Person nimmt Gewebeschädigungen nicht war. Es kommt zu großen Verletzungen im Mund und schwerwiegenden Knochenfrakturen. Die **Lebenserwartung** ist bei einer solchen Unempfindlichkeit für Schmerzen deutlich **reduziert** (Indo 2002). Die Diagnose HSAN IV wird primär basierend auf typischen klinischen Symptomen wie fehlender Schmerz- und Temperaturwahrnehmung oder Anhidrose gestellt. Zudem kann die Diagnose durch einen Gentest bestätigt werden, da Mutationen und Polymorphismen des TRKA-Gens auf Chromosom 1 bekannt sind (Davidson et al., 2012; Gao et al., 2013).

2 Den anderen Schmerz nennt man chronischen Schmerz und der ist wirklich kompliziert. Von chronischem Schmerz spricht man, wenn der Schmerz über einen langen Zeitraum ständig da ist oder immer wieder kommt.

Definition chronischer Schmerzen

Die am weitesten verbreitete Definition chronischer Schmerzen, auch in der Abgrenzung zu akuten Schmerzen, basiert auf einem Zeitkriterium. Schmerz, der d**auerhaft oder wiederkehrend über mindestens drei Monate** anhält, wird als chronischer Schmerz bezeichnet (Merskey & Bogduk 1994). Häufig wird zwischen chronischen und rezidivierenden (wiederkehrenden) Schmerzen unterschieden. Kriterien für diese Unterscheidung sind nicht fest definiert. Schmerzen werden als „*rezidivierend*“ bezeichnet, wenn sie nicht täglich auftreten (wie dies z.B. bei chronischen täglichen Kopfschmerzen der Fall ist) oder nicht mit einer besonders hohen Beeinträchtigung einhergehen (Stanton et al., 2010). Um die Lesbarkeit dieses Dokumentes zu vereinfachen, werden wir im Folgenden den Terminus „c*hronischer Schmerz*“ sowohl für rezidivierenden als auch für chronischen Schmerz verwenden.

Chronischer Schmerz ist kein einheitliches Phänomen. Er kann das **Symptom einer zugrundeliegenden chronischen Erkrankung** sein, wie z.B. der juvenilen idiopathischen Arthritis (Petty et al., 2004), aber ebenso eine **eigenständige Erkrankung** (Lieb et al., 1998).

Die häufigsten Schmerzerkrankungen bei Kindern sind Spannungskopfschmerzen (Kröner-Herwig et al., 2007), Migräne (Kröner-Herwig et al., 2007), funktionelle Bauchschmerzen (Chitkara et al., 2005) und lumbale Rückenschmerzen (Watson et al., 2002). Zudem werden in spezialisierten Kinderschmerzzentren häufig und unabhängig vom Schmerzort psychische Schmerzstörungen diagnostiziert, wie z.B. die somatoforme Schmerzstörung (International Classification of Disorders, ICD-10; F45.4; World Health Organisation 1992) und die chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (International Classification of Disorders German Modification, ICD-10-GM, F45.41; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2009) (Hechler et al., 2014a; Lieb et al., 1998; Zernikow et al., 2012c).

Multidimensionalität chronischer Schmerzen

Das Schmerzerleben ist das Ergebnis einer komplexen Interaktion unterschiedlicher Hirnregionen (Coghill et al., 2003; Turk & Okifuji 1999). Bei akutem Schmerz ist die Gewebeverletzung vermutlich relevanter als bei chronischen Schmerzen. Je länger der Schmerz andauert, umso relevanter werden psychologische und soziale Faktoren, sowie neurobiologische Veränderungen im ZNS. Die Multidimensionalität chronischer Schmerzen kann anhand eines **bio-psycho-sozialen Modells** beschrieben werden (Gatchel et al., 2007). In diesem Modell wird berücksichtigt, dass das Schmerzerleben und der Einfluss, den der Schmerz auf das Individuum hat, durch die Interaktion von biologischen Prozessen, psychologischen Faktoren und dem sozialen Umfeld bestimmt wird.

3 Chronische Schmerzen kennt nicht jeder, aber sie sind schon recht häufig. Von 100 Kindern und Jugendlichen haben ungefähr fünf so starke chronische Schmerzen, dass sie oft in der Schule fehlen, sich weniger mit Freunden treffen oder ganz traurig werden.

Epidemiologie chronischer Schmerzen

Die **Prävalenz** chronischer Schmerzen bei Kindern variiert stark zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Studien (Du et al., 2011; Haraldstad et al., 2011; Huguet & Miró 2008; Perquin et al., 2000; Roth-Isigkeit et al., 2004). Während eine norwegische Studie chronische Schmerzen bei **21%** der Schulkinder im Alter zwischen 8 und 18 Jahren berichtet (Haraldstad et al., 2011), liegt die Prävalenz chronischer Schmerzen für Kinder einer ähnlichen Altersspanne (10 bis 18 Jahre) in einer deutschen Studie bei **46%** (Roth-Isigkeit et al., 2004). Die **große Variation der Prävalenzraten** kann zum einen durch verschiedene Definitionen chronischer Schmerzen erklärt werden (z.B. Zeitkriterium von drei Monaten plus eine minimale Schmerzhäufigkeit), aber auch durch unterschiedliche Studienpopulationen (z.B. Altersspanne), die Art der Datenerhebung (z.B. Interview oder Fragebogen, Selbstauskunft oder Fremdauskunft) oder durch die untersuchten Zeitfenster (King et al., 2011). Trotz dieser großen Variation der Prävalenzschätzungen ist es offensichtlich, dass chronische Schmerzen „überwältigend

häufig bei Kindern und Jugendlichen auftreten und als ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem in dieser Gruppe erkannt werden sollten“ (King et al., 2011, S.2737). Chronische Schmerzen haben auch erhebliche **ökonomische Auswirkungen** (Sleed et al., 2005; Toliver-Sokol et al., 2011). Zudem nimmt die Prävalenz chronischer Schmerzen stetig zu (Coffelt et al., 2013; Hirschfeld et al., 2014; King et al., 2011; Luntamo et al., 2012; Metsähonkala et al., 1996; Sillanpää & Anttila 1996).

Kopfschmerz ist die **häufigste Schmerzerkrankung** bei Kindern und Jugendlichen (King et al., 2011; Kröner-Herwig et al., 2007). Andere Schmerzarten, wie Bauch- oder Rückenschmerz sowie muskuloskelettaler Schmerz, treten im Vergleich zu Kopfschmerzen seltener auf (King et al., 2011). Häufig berichten Kinder mit chronischen Schmerzen nicht nur einen Schmerzort, sondern Schmerzen in unterschiedlichen Körperregionen (Ghandour et al., 2004; King et al., 2011; Mikkelsson et al., 2008; Petersen et al., 2006). Die Prävalenz chronischer Schmerzen steigt in der Kindheit mit zunehmendem Alter an (King et al., 2011).

Epidemiologische Studien zeigen, dass bei 30 bis 60% der Kinder und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen die Beschwerden mindestens ein Jahr anhalten (Mikkelsson et al., 2008; Miró 2009; Perquin et al., 2003). Bei etwa 30% der betroffenen Kinder und Jugendlichen dauert die Schmerzerkrankung sogar bis zu acht Jahren an (Hestbaek et al., 2006; Mikkelsson et al., 2008) oder schreitet bis in das Erwachsenenalter fort (Hestbaek et al., 2006; Walker et al., 2012). Vor allem **Mädchen** sowie Kinder mit **Migrationshintergrund**, starker **emotionaler Belastung** und **häufigen Schmerzen** haben ein erhöhtes **Risiko für lang anhaltende Schmerzen**; auch elterliche Faktoren, wie z.B. die Neigung der Eltern katastrophisierende Gedanken bezüglich der Schmerzen ihres Kindes zu entwickeln, erhöhen das Risiko chronischer Schmerzen bei Kindern (Dunn et al., 2011; Mikkelsson et al., 2008; Perquin et al., 2003; Stanford et al., 2008).

Schweregrad chronischer Schmerzen und die Interpretation von Prävalenzraten

Wiederkehrende Schmerzerfahrungen sind an sich keine klinisch relevante Erkrankung. Wenn der Schmerz nicht durch eine körperliche Erkrankung bedingt ist und auch keinen negativen emotionalen oder körperlichen Einfluss auf das Kind hat, ist keine Behandlung erforderlich. **Nicht alle Kinder mit anhaltenden Schmerzen suchen einen Arzt auf oder nehmen Medikamente** (Ellert et al., 2007; Huguet & Miró 2008; Perquin et al., 2001; Toliver-Sokol et al., 2011). Eine deutsche Studie zeigt, dass 54% aller Kinder zwischen 3 und 10 Jahren, die wiederkehrende Schmerzen haben, einen Arzt aufgrund dieser Schmerzen aufsuchen; bei den Jugendlichen zwischen 11 und 17 Jahren sind dies 36% (Ellert et al., 2007). Laut einer Befragung in den Niederlanden suchen dort in einem Zeitraum von drei Monaten 31% der Kinder zwischen 0 und 18 Jahren, die an chronischen Schmerzen leiden, einen Hausarzt auf, 14% einen Facharzt (meist einen Pädiater), 12% einen Physiotherapeuten und 3% einen Sozialarbeiter oder Psychologen (Perquin et al., 2001). Diese Angaben fallen in einer amerikanischen epidemiologischen Studie etwas geringer aus. Hier nehmen etwa 16% aller Kinder mit chronischen Schmerzen in einem sechs-Monats-Intervall eine primäre Versorgung in Anspruch, 3% eine spezialisierte Versorgung und 2% psychologische Unterstützung (Toliver-Sokol et al., 2011). Neben dem Aufsuchen des Arztes ist auch die Einnahme von Schmerzmedikamenten unter Kindern und Jugendlichen mit chronischen Schmerzen sehr verbreitet. Etwa die Hälfte der Kinder mit chronischen Schmerzen nimmt regelmäßig ein Schmerzmedikament ein (Ellert et al., 2007; Huguet & Miró 2008; Perquin et al., 2001).

Um Prävalenzraten chronischer Schmerzen richtig zu deuten, sollte auch die schmerzbezogene Beeinträchtigung berücksichtigt werden (Eccleston et al., 2008). Eine epidemiologische Studie von Huguet und Miró (2008) zeigt, dass nicht alle Kinder mit chronischen Schmerzen, d.h. anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen seit mindestens drei Monaten, aufgrund der Schmerzen in ihrem Alltag beeinträchtigt sind. Während 37% der untersuchten Gesamtgruppe chronische Schmerzen hat, sind nur 4% aufgrund der chronischen Schmerzen in ihrer **Funktionsfähigkeit** merklich reduziert, zudem sind 1% sehr stark beeinträchtigt (Huguet & Miró 2008). Das **Ausmaß schmerzbezogener Beeinträchtigung** hängt deutlich mit der **Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen** zusammen. Je stärker die schmerzbezogene Beeinträchtigung ausgeprägt ist, umso häufiger wird aufgrund der Schmerzen ein Arzt aufgesucht oder Medikamente eingenommen. Schmerzen, die nur mit einer geringen Beeinträchtigung einhergehen, können in der Regel in der primären Versorgung ausreichend gut behandelt werden. Es wird angenommen, dass lediglich pädiatrische Schmerzpatienten mit einer moderaten bis schwerwiegenden Beeinträchtigung eine spezialisierte Versorgung benötigen. Überträgt man die Ergebnisse der Studie von Huguet und Miró (2008) auf Deutschland, fallen ca. 350.000 Kinder und Jugendliche zwischen 8 und 16 Jahren in die Gruppe der Kinder mit einer schmerzbedingt moderaten bis schwerwiegenden Beeinträchtigung (Stand 2012, Statistisches Bundesamt 2013).

4

Das Besondere und auch Seltsame am chronischen Schmerz ist: im Körper ist nichts kaputt, dort ist keine Verletzung, die heilen muss oder die Störung im Körper ist so klein, dass sie die starken Schmerzen nicht erklären kann. Oft sieht man einem Menschen nicht an, dass er chronische Schmerzen hat. Aber trotzdem ist der chronische Schmerz wirklich da.

Chronischer Schmerz bei definierten medizinischen Erkrankungen

Die Pathophysiologie einiger chronischer Erkrankungen bedingt, dass dauerhaft oder in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität nozizeptive Signale entstehen. Darunter fallen chronisch entzündliche Erkrankungen (wie z.B. Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, juvenile idiopathische Arthritis), genetische Erkrankungen (wie z.B. Epidermolysis Bullosa, Osteogenesis imperfecta), degenerative Erkrankungen (wie z.B. Arthrose) und Krebs (Baumgart & Sandborn 2012; Birchfield 2001; Fine 2010; Langan et al., 2007; Petty et al., 2004; Rauch & Glorieux 2004). Allerdings stellen Kinder mit solchen **definierten chronischen Erkrankungen** eine **Minderheit der Schmerzpatienten** dar. Zumeist haben Kinder mit chronischen Schmerzen **keine Gewebeschädigung** an der schmerzhaften Stelle (Alp et al., 2010; Spee et al., 2013; Stordal et al., 2001). Jedoch hat auch bei diesen Kindern der chronische Schmerz eine biologische Komponente: die Kinder weisen in der Regel **neurobiologische Veränderungen** auf, z.B. eine zentrale oder periphere Sensibilisierung.

Geringfügige physiologische Veränderungen bei funktionellen Schmerzstörungen

Bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung funktioneller Störungen (z.B. gastrointestinale Erkrankungen **ohne spezifische Pathophysiologie**, wie Entzündungen, Gewebeschädigungen, metabolische oder

neoplastische Prozesse (Drossman 2006)), spielen **geringfügige physiologische Veränderungen** dennoch eine wichtige Rolle. Bei funktionellen gastrointestinalen Störungen treten gehäuft kleinere physiologische Veränderungen wie Obstipationen, eine verringerte oder erhöhte Darmmotilität oder eine erhöhte Stuhlfrequenz auf (Devanarayana et al., 2013; Devanarayana et al., 2012; Gijsbers et al., 2011; Lomax et al., 2010). Diese Symptome werden vermutlich durch geringfügig abweichende Funktionen des autonomen Nervensystems bedingt (Lomax et al., 2010). Eine vermehrte Vagusaktivität kann zu einer Abnahme der Darmkontraktionen, einer reduzierten Motilität und Obstipation führen, wohingegen ein erniedrigter Vagustonus sowie eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems eine Diarrhoe bedingen kann (Lomax et al., 2010). Bei Kindern mit funktioneller Dyspepsie ist die Darmmotilität häufig verändert, entweder reduziert oder verstärkt (Bufler et al., 2011; Chitkara et al., 2003; Devanarayana et al., 2008).

Kinder mit Reizdarmsyndrom oder funktionellen Bauchschmerzen haben häufiger als Kinder ohne Schmerzen gering ausgeprägte Lebensmittelallergien (Saps et al., 2011), leichte Fruktose- oder Laktoseintoleranzen (Putkonen et al., 2013; Van Tilburg & Felix 2013), eine veränderte intestinale Darmflora (Saulnier et al., 2011), eine erhöhte gastrointestinale Permeabilität (Shulman et al., 2008), subklinische Darmentzündungen (Olafsdottir et al., 2002; Shulman et al., 2008) oder eine erhöhte Anzahl intestinaler Mastzellen (Gijsbers et al., 2011; Henderson et al., 2012; Schurman et al., 2010). In bis zu einem Drittel der Patienten mit Reizdarmsyndrom beginnen die Symptome nach einer akuten gastrointestinalen Infektion (Gwee 2010; Saps et al., 2008). Es wird daher angenommen, dass ein entzündlich-immunologischer Prozess eine wichtige Rolle in der Entwicklung des postinfektiösen Reizdarms spielt (Gwee 2010).

Bei Kindern mit Spannungskopfschmerzen besteht häufig ein erhöhter Muskeltonus in der Kopf- und Nackengegend (Alonso-Blanco et al., 2011; Soee et al., 2013). Über die Beziehung zwischen Hypermobilität und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen im Kindesalter existieren widersprüchliche Angaben: während einige Studien starke Zusammenhänge vor allem für übergewichtige Kinder aufzeigen (Tobias et al., 2013), konnten diese Ergebnisse in anderen Studien nicht durchgängig repliziert werden. Eine systematische Übersichtsarbeit fand keinen Zusammenhang bei Kindern mit europäischen Wurzeln, wohl aber bei afro-asiatischen Kindern (McCluskey et al., 2012). Im Rahmen lumbaler Rückenschmerzen wird bei betroffenen Kindern häufiger eine geringgradige Spondylolyse und Spondylolisthesis beobachtet als bei Kindern ohne Schmerzen (Faingold et al., 2004).

Zusammenfassend kann konstatiert werden: kleinere physiologische Veränderungen bei Kindern mit chronischen Schmerzen erklären in der Regel nicht das Ausmaß der Schmerzproblematik, wie die hohe Schmerzintensität und schmerzbezogene Beeinträchtigung. Die geringen physiologischen Abweichungen von Normalbefunden sind **nicht spezifisch für Kinder mit chronischen Schmerzen**, sondern lassen sich auch bei vielen beschwerdefreien Kindern nachweisen. Daher sollten kleinere physiologische Veränderungen nicht als ***der eine*** Grund für die chronische Schmerzerkrankung interpretiert werden.

Subjektivität von Schmerzen

Schmerz ist eine individuelle, subjektive Erfahrung. Daher ist eine vollständig **objektive Erfassung** von Schmerzen **unmöglich** (Coghill et al., 2003; Turk & Okifuji 1999). Die **Selbstauskunft** ist die beste zur Verfügung stehende Methode und das valideste Maß der Schmerzerfahrung (Coghill et al., 2003). Sie sollte in der Regel dann berücksichtigt werden, wenn ein Kind alt genug für eine zuverlässige

Selbstauskunft ist, obgleich auch hier immer individuell abgewogen werden muss (Twycross et al., 2014). Bereits ab einem Lebensalter von 4 Jahren können Kinder Angaben zur Schmerzintensität machen (McGrath et al., 2008; Stinson et al., 2006; von Baeyer 2009). Die fragebogengestützte Beschreibung komplexerer Zusammenhänge hingegen erfordert eine fortgeschrittene kognitive Entwicklung und kann nur bei älteren Kindern sinnvoll eingesetzt werden (McGrath et al., 2008). Viele wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, wie notwendig die Selbstauskunft des Kindes zu seinen Schmerzen ist im Gegensatz zu einer elterlichen Fremdeinschätzung. Durchgängig ergeben diese Arbeiten **Diskrepanzen zwischen kindlicher Selbst- und elterlicher Fremdeinschätzung** von Schmerzen oder Emotionen. Bei beobachtbaren Verhaltensweisen hingegen, wie der schmerzbezogenen Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten, zeigt sich eine deutlich höhere Übereinstimmung der Selbst- und Fremdeinschätzung (Hourigan et al., 2011; Jokovic et al., 2004; Panepinto et al., 2005; Peterson & Noel 2012; Verrips et al., 2000). Einen Zugang zum Schmerzempfinden einer anderen Person zu finden, setzt Sensitivität und Empathie voraus. Diese können durch viele Kontextfaktoren beeinflusst werden, wie beispielsweise eigene (Schmerz-)Erfahrungen (Goubert et al., 2005). Vor allem in der Pubertät, wenn Jugendliche ein vermehrtes Autonomiestreben zeigen und generell weniger persönliche Erfahrungen mit ihren Eltern teilen, kann es für Eltern schwierig sein, sich in das eigene Kind hinein zu versetzen (Jokovic et al., 2004; Keijsers et al., 2010; Smetana et al., 2006).

Die Subjektivität von Schmerzen macht es ebenfalls unmöglich, Schmerzeinschätzungen zwischen **unterschiedlichen Personen zu vergleichen**. Die eine Person bewertet die Intensität eines bestimmten Reizes beispielsweise mit 8 auf einer ansteigenden Skala von 0 bis 10, während eine andere Person denselben Reiz mit der Intensität 3 bewertet (Blankenburg et al., 2010). Abweichende Einschätzungen des Reizes entstehen durch Unterschiede in der Schmerzverarbeitung, -bewertung und -beschreibung. Jedoch bedeutet dies nicht, dass die Einschätzung der Schmerzintensität überflüssig ist. Vielmehr zeigt es, dass Schmerzintensitäten besser als **Veränderungsmaß** für eine Person eingesetzt werden können anstelle eines Vergleichs von verschiedenen Personen.

Habituation bei Patienten mit chronischen Schmerzen

Akute Schmerzerfahrungen sind häufig von **schmerzspezifischem Verhalten** begleitet. Hierzu zählen Laute, Worte, Gesichtsausdrücke, Körperhaltungen und Bewegungen (von Baeyer & Spagrud 2007). Diese Verhaltensweisen nutzen Beobachter, um beispielsweise Schmerzen von den Kindern zu erfassen, die selbst nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen zu beschreiben, z.B. weil sie zu jung, geistig behindert oder gerade aus einer Narkose erwacht sind (von Baeyer & Spagrud 2007).

Bei ***chronischen Schmerzen*** zeigt sich dieses schmerzspezifische Verhalten entweder nur gering ausgeprägt oder gar nicht. Kinder mit chronischen Bauchschmerzen nehmen eventuell eine bestimmte Körperhaltung ein, wenn sie Schmerzen haben. Einige Kinder mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen zeigen Schonverhalten. Bei Kindern mit chronischen täglichen Kopfschmerzen jedoch lässt sich **selten ein spezifisches Schmerzverhalten beobachten**. Das fehlende schmerzspezifische Verhalten trotz Schmerzempfindung kann im Rahmen der **Habituation** erklärt werden (von Baeyer & Spagrud 2007). Anstatt eines schmerzspezifischen Verhaltens entwickeln Kinder mit chronischen Schmerzen häufig andere Verhaltensweisen. Chronische Schmerzen manifestieren sich oft in **Gefühls- und Verhaltensänderungen**, wie z.B. erhöhte Irritierbarkeit, bedrückte Stimmung, Gereiztheit, Veränderungen des Essverhaltens oder der Schulleistungen. Diese Eigenschaften können nicht ohne weiteres interpretiert werden, sondern machen den Vergleich mit einem Ausgangswert und eine

Einschätzung des kindlichen Temperamentes erforderlich (von Baeyer & Spagrud 2007). Das Fehlen schmerzspezifischer Verhaltensweisen führt häufig dazu, dass dem **Kind nicht geglaubt** wird. Ungeübte Beobachter neigen dazu, ihr Wissen über akute Schmerzen auf chronische Schmerzen zu übertragen und sind sich nicht über die wichtigen Unterschiede der beiden Schmerzarten bewusst.

5

Denn so verschieden beide Schmerzen auch sind, haben sie auch etwas gemeinsam: Egal, um was für Schmerzen es sich handelt – ob nun akut oder chronisch, ob es Kopfschmerzen, Zahnschmerzen oder Bauchschmerzen sind – jeder Schmerz entsteht am Ende immer und ausschließlich nur im Gehirn. Sonst bekämst Du ihn gar nicht mit.
Wenn Du chronische Schmerzen hast, bildest Du Dir das also nicht bloß ein und Du hast ein Recht darauf, dass man Dir hilft.

Das Recht eines Kindes auf Behandlung

Der Zugang zu einer **Schmerztherapie** ist ein **Menschenrecht**! So wurde es auch in der Deklaration von Montreal durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die IASP festgehalten (http://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal) (Brennan & Cousins 2004). Dennoch führt die Subjektivität von Schmerzen und die Tatsache, dass ein Kind in seiner Schmerzäußerung nicht immer ernst genommen wird, häufig zu einer **schmerztherapeutischen Unterversorgung**. Auch elterliche Einschätzungen kindlicher Schmerzen weichen oft stark von der Selbsteinschätzung ab. Eltern sind häufig nicht in der Lage, die Schmerzempfindungen des Kindes zuverlässig zu beurteilen. Daher wird im Versorgungssetting zunehmend die Relevanz der Selbstauskunft des Kindes anerkannt (Söderbäck et al., 2011). Wenn Kinder einen Arzt oder Therapeuten aufgrund ihrer Schmerzen aufsuchen, haben sie ein Recht darauf, Unterstützung zu erhalten.

6

Wieso entstehen eigentlich chronische Schmerzen?
Chronische Schmerzen sind vom Gehirn gelernt wie ein Lied. Du hast bestimmt schon mal einen Ohrwurm gehabt, ein Lied, das Dir ständig in den Sinn kam? Manchmal lernt unser Gehirn Dinge, ohne dass wir das wollen, oder sogar obwohl wir das überhaupt gar nicht wollen. Krass oder? Du kennst das bestimmt auch! Gibt es eine Band oder einen Sänger den Du total schrecklich findest? Denk mal daran! Fällt dir ein Lied von ihm ein? Kennst Du die Melodie oder vielleicht sogar das Video? Warum fällt Dir das ein? Du findest das Lied doch total blöd und möchtest es eigentlich gar nicht in deinem Kopf haben.
Das Gehirn lernt nicht nur positive und angenehme Dinge, sondern auch die Negativen. Lernen hängt viel mit Gefühlen zusammen und wenn du etwas richtig doof findest, merkt sich Dein Gehirn das.
Nehmen wir einmal an, du hast Kopfschmerzen, du bist zudem gerade traurig oder jemand nervt Dich. Genau in diesem Moment kann Dein Gehirn die Kopfschmerzen besonders gut lernen und du wirst dich gut an die Kopfschmerzen erinnern. Beim nächsten Mal, wenn du traurig bist, oder Dich jemand nervt, werden deine Kopfschmerzen vielleicht wieder auftreten, dann noch schlimmer und irgendwann sind sie ständig da. Das Gehirn wird immer empfindlicher für Schmerzen. Irgendwann tun dann auch Dinge weh, die vorher gar nicht wehgetan haben, wie eine normale Bewegung der Beine oder eine kleine Muskelanspannung im Nacken oder ein leichtes Bauchgrummeln. Plötzlich tut das alles weh. Manchmal sind die Schmerzen so stark, dass du vielleicht denkst, da muss doch was kaputt sein! Ist es aber nicht! Anders als bei akutem Schmerz, kannst du starke chronische Schmerzen haben, ohne dass in Deinem Körper etwas verletzt ist.

Schmerzgedächtnis – biologische Aspekte

Eine biologische Erklärung für die Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ ist die **Sensibilisierung**. Anhaltende Schmerzreize modifizieren die neuronalen Strukturen und Funktionen des peripheren und zentralen Nervensystems so, dass Körpersignale anders verarbeitet werden als bei gesunden Menschen (Bushnell et al., 2013). Chronischer Schmerz wird zunächst durch periphere und zentrale Sensibilisierung ausgelöst, kann dann aber durch ein **verändertes Zusammenspiel einzelner Gehirnregionen**, die z.B. für Belohnung, Motivation, Lernen und absteigender Schmerzinhibition verantwortlich sind, aufrechterhalten werden (Denk et al., 2014).

Starke Schmerzreize erzeugen “Gedächtnisspuren” im Rückenmark und vermutlich auch im Gehirn (Sandkühler 2000). Die synaptische Plastizität des Rückenmarks ist vergleichbar mit dem Hippocampus, der Hirnregion, die für Lernen und Erinnerung zuständig ist (Sandkühler 2000). Anhaltende schädliche Reize bedingen **dauerhafte Veränderungen der Signalübermittlung im ZNS** und eine erhöhte

Sensitivität für dann folgende Schmerzreize. Klinisch zeigt sich die Sensibilisierung durch **Hyperalgesie** (z.B. verringerte Druckschmerzschwelle), **Allodynie** oder **Spontanschmerz** (Woolf & Salter 2000).

Unterschiedliche Studien belegen das Phänomen der Sensibilisierung bei chronischen Schmerzen (Gatchel et al., 2007; Loeser & Treede 2008; Soee et al., 2013; Walker et al., 2012; Woolf 2011). Bei Kindern mit unterschiedlichen funktionellen gastrointestinalen Störungen konnten viszerale und generalisierte Schmerzsensibilisierungen nachgewiesen werden (Castilloux et al., 2008; Di Lorenzo et al., 2001; Faure & Wieckowska 2007; Hoffman et al., 2007; Van Ginkel et al., 2001). Bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom zeigt sich eine verringerte Schmerzhemmung (Wilder-Smith 2011); dadurch kommt es zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung.

Durch **konkurrierende Stimuli**, wie transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) oder durch physikalische Schmerztherapien, wie Hitze oder Kälte, kann die **zentrale Sensibilisierung verändert** und die synaptische Übertragung vorrübergehend normalisiert werden (Sandkühler & Lee 2013). Aktuelle in-vivo und in-vitro Studien belegen, dass die synaptische Übertragung zwischen Aδ- oder C-Fasern und den Rückenmarksneuronen dauerhaft gehemmt werden kann, wenn die Parameter der konkurrierenden Stimuli genau passend sind (synaptic long-term inhibition; synaptische Langzeitinhibition). Die Langzeitpotenzierung spinaler synaptischer Übertragung kann durch externe Stimuli sogar normalisiert werden (Sandkühler & Lee 2013).

Mittels funktioneller Bildgebung lässt sich zeigen, dass die **Amygdala** bei Kindern mit einem komplex regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) **mehr Verbindungen mit anderen Hirnregionen** aufweist als bei gesunden Kindern (Simons et al., 2014b). Die Verbindung zu Gehirnarealen der kognitiven oder emotionalen Verarbeitung (präfrontaler Kortex, Gyrus cinguli, Basalganglien) sowie der sensomotorischen (Thalamus, somatosensorischer Kortex) und integrativen Verarbeitung (Cerebellum, parietal lobe, Thalamus) ist besonders erhöht. Nach einer erfolgreichen Schmerztherapie nimmt diese Konnektivität wieder ab (Simons et al., 2014b). Allerdings zeigt sich bei einigen symptomfreien Schmerzpatienten nur eine teilweise Rückbildung (Linnman et al., 2013). Dies ist ein Hinweis darauf, dass das Gehirn selbst nach einer erfolgreichen Schmerzbehandlung noch verändert – und damit ggf. auch anfällig für Rückfälle – bleibt.

Schmerzgedächtnis – psychologische Aspekte

Eine Schmerzerinnerung besteht aus **sensorischen** (z.B. Schmerzintensität), **affektiven** (z.B. Angst) und **kontextuellen** Aspekten (z.B. Personen, Orte, Zeiten) (Ornstein et al., 1999). Der enge Zusammenhang zwischen Schmerz und Emotion (Williams 2002), der sich in der engen kortikalen Vernetzung der sensorischen und affektiven Hirnareale zeigt (Legrain et al., 2011), ist für die Schmerzerinnerung von hoher Relevanz. Eine Studie mit gesunden Kindern zeigt, dass ein ängstlicher Zustand während einer Schmerzerfahrung die Intensität der Schmerzerinnerung und die mit der Erinnerung einhergehende Angst **verstärkt** (Noel et al., 2012). Derselbe Effekt tritt auch bei Kindern auf, die generell ein höheres Angstlevel haben (Rocha et al., 2009). **Emotionen** scheinen also die **Enkodierung einer Schmerzerinnerung** zu beeinflussen. Wenn negative Emotionen zusammen mit Schmerz erlebt werden, prägt sich die Schmerzerinnerung stärker aus. Zusätzlich besteht ein deutlicher neurobiologischer Zusammenhang zwischen Angst und Schmerz: Angst kann durch schmerzbezogene Hinweisreize erzeugt und die mit dieser Angst assoziierten Hirnareale aktiviert werden (Yan et al., 2012). Dieses Phänomen ist die Grundlage für das schmerzassoziierte Vermeidungsverhalten.

Ähnliche experimentelle Befunde zeigen Studien mit Erwachsenen, die entweder einer „Stress"-Bedingung oder einer „Kein-Stress"-Bedingung ausgesetzt sind (Gedney & Logan 2004). Beide Gruppen unterscheiden sich nicht in der berichteten Schmerzintensität während eines Eiswassertests. Es zeigen sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der Erinnerung der erlebten Schmerzerfahrung sechs Monate später. In der Gruppe, die unter Stress stand, ist die Erinnerung an den Schmerz intensiver als er während des Eiswassertests wahrgenommen und berichtet wurde. In der Gruppe, die keinem Stress ausgesetzt wurde, unterscheiden sich die Einschätzungen der Schmerzintensität nicht zwischen dem tatsächlich erlebten und dem erinnerten Reiz. Mittels funktioneller Bildgebung lässt sich bei Erwachsenen zudem der enge Zusammenhang zwischen somatosensorischen und affektiven Hirnarealen in Untersuchungen darstellen. Wird Schmerz immer wieder zusammen mit einer starken Emotion erlebt, führt die Provokation von Schmerz durch eine Stimulation somatosensorischer Bereiche zu einer Aktivierung affektiver Hirnareale (limbisches System) (Lenz et al., 1997).

Die Verbindung zwischen somatosensorischen und affektiven Hirnarealen ist auch für die Erinnerung von Schmerzen relevant. Bei **negativer Stimmung** fällt die **Erinnerung an Schmerzen** leichter (Gedney & Logan 2004). Pädiatrische Patienten mit CRPS weisen mehr Verbindungen der Amygdala zu anderen Hirnregionen auf als gesunde Kinder (Simons et al., 2014b). Diese Erkenntnisse geben Hinweise auf die Art und Weise, wie schmerzbezogene Gedächtnisinhalte abgespeichert werden und welche große Rolle Emotionen für das Schmerzgedächtnis spielen.

Schmerzsensibilisierung und Schmerzinhibition – eine detaillierte Beschreibung

Nozizeptoren reagieren besonders auf **wiederholte Reize**, indem sie ihre Sensitivität erhöhen und ihre Reizschwelle verringern. Zudem leiten Nozizeptoren Impulse weiter, auch wenn die akute Reizung vorüber ist. Bei wiederholten oder sehr starken Schmerzreizen führen diese Eigenschaften der Nozizeptoren zu einer peripheren und zentralen Sensibilisierung (Hansson 2014).

Eine **periphere Sensibilisierung** wird durch die Freisetzung lokal wirksamer Botenstoffe ausgelöst, die an den freien Nervenendigungen der Schmerzfasern intrazelluläre Prozesse in Gang setzen (z.B. Erhöhung der Ca^{++}-Ionen Konzentration). Hierdurch nimmt die **Reizschwelle der Nozizeptoren** ab und mehr Reize werden überschwellig (Schaible et al., 2011). Zusätzlich werden unempfindliche (ruhende) Nervenendigungen oder Nervenabschnitte sensibilisiert, wodurch die **Größe der rezeptiven Felder** einzelner Nerven zunimmt (Walker 2014). Durch anhaltende und wiederholte Schmerzreize verändert sich die Funktionalität und Struktur des ZNS (speziell des Hinterhorns). Diese Veränderungen ähneln sehr denen anderer ZNS-Areale im Rahmen von Lernvorgängen (Sandkühler & Lee 2013). All diese neuroplastischen Veränderungen sind Komponenten der nozizeptiven zentralen Sensibilisierung.

Wie eben beschrieben können chronische Schmerzen durch pathologische Veränderungen der Reizverarbeitung durch das Nervensystem entstehen oder verstärkt werden. Eine **insuffiziente Akutschmerzbehandlung** kann dazu beitragen (Katz et al., 2011). Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass starke oder wiederholte Schmerzreize eine **chronische Verstärkung der synaptischen Übertragung** von Schmerzinformationen im PNS und ZNS auslösen. Die entstandenen synaptischen Veränderungen auf Rückenmarksebene (**synaptische Langzeitpotenzierung**; engl: *long-term potentiation*, LTP) ähneln den Veränderungen, die ursprünglich im Hippocampus als Komponenten des zellulären Lernens und der Entwicklung von kognitiver Erinnerung identifiziert wurden (Rahn et al., 2013). Manche Menschen sind besonders anfällig für eine lang anhaltende zentrale Sensibilisierung. Selbst durch sehr kurze, starke

experimentelle nozizeptive Reize kann eine LTP und damit eine Form der Schmerzsensibilisierung induziert werden, die für Tage oder Wochen anhält. Das heißt, diese Personen wandeln sehr schnell eine durch einfache nozizeptive Reize oder durch Schmerz verursachte LTP in eine anhaltende LTP um (Pfau et al., 2011). Bei wiederholten und anhaltenden Schmerzreizen können funktionelle synaptische Veränderungen bis zum Tode bestehen bleiben. Daher sollte immer versucht werden, den Beginn einer anhaltenden zentralen Sensibilisierung zu unterbinden.

Menschen haben einen sehr **wirksamen intrinsischen Schmerzabwehrmechanismus**, dessen Ursprung im Hirnstamm lokalisiert ist. Auf Rückenmarksebene können nozizeptive Nervenzellen durch lange **absteigende Bahnen** über die Freisetzung von endogenen Opioiden, MAO-Hemmern und hemmenden Aminosäuren prä- oder postsynaptisch inhibiert werden. Diese Neurotransmitter können den Calcium-Einstrom in die Zelle verhindern, entweder durch Modulation der NMDA-Rezeptor-Kanäle und/oder durch eine direkte Wirkung auf spannungsabhängige Calcium-Kanäle (engl. *voltage-gated calcium channels*, VGCC). Damit **verhindern** sie eine **zentrale Sensibilisierung**. Die intrinsische Schmerzhemmung ist immer aktiv, kann aber zusätzlich durch akuten Stress oder Schmerzreize verstärkt werden. Wenn die intrinsische Schmerzhemmung nicht ausreichend wirksam ist, erhöht sich die Schmerzsensitivität. Die Gefahr der Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ ist potentiell erhöht (Noseda & Burstein 2013). Die **inter- und intraindividuelle Variabilität** intrinsischer Schmerzhemmung ist eine mögliche Erklärung, warum bei gleicher Grundkrankheit und Schmerzbelastung eine Schmerzchronifizierung bei einem Patienten auftritt und bei einem anderen nicht (Noseda & Burstein 2013). In der klinischen Arbeit spielen interindividuelle Unterschiede der intrinsischen Schmerzhemmung beispielsweise bei der präemptiven Analgesie eine Rolle. Ergebnisse zur Wirksamkeit einer präemptiven Analgesie im perioperativen Setting sind nicht konsistent (Staud 2012). Die wenig aussagekräftigen Studienergebnisse könnten unter anderem dadurch erklärt werden, dass einige Patienten eine ausreichende intrinsische Schmerzhemmung haben, die die Entwicklung zentraler Sensibilisierung unterbindet, sodass präemptive Schmerzmittel aufgrund eines Deckeneffektes nicht notwendig sind (Yarnitsky et al., 2012). Mit dieser Annahme übereinstimmend sind Studienergebnisse, nach denen der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin bei Personen mit intakter konditionierter Schmerzmodulation (experimentell über einen Eiswassertest belegt) unwirksam, jedoch bei Personen mit gestörter konditionierter Schmerzmodulation wirksam ist (Yarnitsky et al., 2012).

7

Echt kompliziert! Was kann man dagegen tun?
Am besten, du vergisst den chronischen Schmerz wieder, löschst ihn aus Deinem Gehirn und denkst nicht mehr dran. Leider ist das einfacher gesagt als getan! Der Schmerz ist im Gehirn gespeichert, er lässt sich nicht einfach rausoperieren und es gibt keine Tabletten für das Vergessen. Also Operationen und Tabletten helfen beim chronischen Schmerz meist nicht!

Therapieindikation bei chronischen Schmerzen

Schmerz ist unangenehm, aber nicht zwangsläufig ein behandlungsbedürftiges Symptom. Bei akuten Schmerzen muss die vorliegende Gewebeschädigung behandelt werden. Bei wiederkehrenden

Schmerzen, die weder durch eine akute Gewebeschädigung noch durch eine körperliche Grunderkrankung ausgelöst werden und *keinen* negativen Einfluss auf die Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit des Kindes haben, ist eine Therapie nicht notwendig. Chronische Schmerzen werden erst dann **klinisch relevant**, wenn sie mit einer deutlichen **Beeinträchtigung des Alltags** einhergehen, z.B. durch Schulfehltage, Vernachlässigung von Freunden, Vermeidung von körperlicher Aktivität und emotionale Belastung. Neben den Eltern kann das Kind am besten selbst einschätzen, ob eine Behandlung notwendig ist (Söderbäck et al., 2011).

Einige Kinder zeigen auch ohne Behandlung eine **Spontanremission** chronischer Schmerzen (Gijsbers et al., 2011; Mikkelsson et al., 2008). Trotzdem benötigen viele eine **(spezialisierte) Behandlung** (Perquin et al., 2001). Aber auch trotz Behandlung kann eine Schmerzerkrankung bis in das Erwachsenenalter anhalten (Harreby et al., 1999; Hestbaek et al., 2006; Mulvaney et al., 2006; Walker et al., 2010). Kinder mit chronischen Schmerzen erhalten häufig viele unwirksame (z.B. Bettruhe oder Vermeidung von Aktivitäten) und schädliche medizinische Interventionen (z.B. Polypharmazie, unangemessene Anwendung von Opioiden oder invasive Eingriffe wie Nervenblockaden) (Zernikow et al., 2012a; b). Für viele Kinder mit chronischen Schmerzen kann eine Therapie jedoch nur dann wirksam sein, wenn die unterschiedlichen Dimensionen des Schmerzes berücksichtigt werden – die biologische, psychologische und soziale Dimension.

Therapieoptionen bei chronischen Schmerzen

Übergeordnetes Ziel der Therapie chronischer Schmerzen sind die Schmerzreduktion, ein besseres Coping (Bewältigungsverhalten), die Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung sowie die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens. Das Kind oder der Jugendliche soll den unterschiedlichen Anforderungen in Schule und Freizeit wieder gerecht werden können (Eccleston et al., 2003; Hechler et al., 2014a). Unnötige und sogar schädliche medizinische Interventionen oder (invasive) diagnostische Prozeduren sollen verhindert (Zernikow et al., 2012a) und die finanzielle Belastung der Familien sowie der Gesellschaft reduziert werden (Hechler et al., 2014a).

Legt man das **bio-psycho-soziale Modell** zu Grunde, wird deutlich, dass chronischer Schmerz nicht mit einer einzelnen Intervention, wie z.B. einer Operation oder einer medikamentösen Therapie, erfolgreich und umfassend therapiert werden kann. Vielmehr ist ein **multimodaler Behandlungsansatz** notwendig. Behandlungsmodule für chronische Schmerzen können unterteilt werden in: medizinische Interventionen zur Modifikation biologischer Komponenten des Schmerzes, psychologische Interventionen zur Veränderung psychologischer Prozesse und soziale Interventionen zur Verbesserung des Schulbesuchs, des Umgangs mit Freunden und der familiären Beziehungen. Diese Behandlungskomponenten müssen individuell und an den Bedarfen des Patienten orientiert zusammengestellt werden.

Im nächsten Abschnitt werden medizinische Therapieoptionen vorgestellt. Eine Beschreibung der psychologischen und psychosozialen Aspekte sowie die daraus abgeleiteten Behandlungsansätze werden in den Abschnitten 9 bis 11 erläutert.

Medizinische Therapieoptionen

Bei **körperlichen Erkrankungen**, die mit Schmerzen einhergehen, wie z.B. entzündliche Darmerkrankungen oder Krebs, kann durch die Behandlung der Grundkrankheit zumeist eine deutliche

Besserung der Schmerzsymptome oder sogar eine vollständige Remission erzielt werden. Aber auch bei erfolgreicher Therapie der primären Ursache, können die betroffenen Kinder nach wie vor Schmerzen haben. Dies betrifft beispielsweise pädiatrische Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA). Die Kinder äußern Schmerzen, obwohl die JIA durch Antirheumatika gut therapiert ist und keine Zeichen einer aktiven Entzündung nachweisbar sind (Faure & Giguere 2008; Stinson et al., 2012). Diese Patienten profitieren von einer multimodalen Schmerztherapie, die auch soziale und psychologische Module beinhaltet.

Wenn bei Kindern mit chronischen Schmerzen **geringfügige Veränderungen der Körperfunktionen** festgestellt werden, sind Behandlungen zur Veränderung dieser „Normvarianten" meist ineffektiv in Bezug auf das Schmerzproblem. So ist beispielsweise bei Kindern mit chronischen Bauchschmerzen eine Behandlung von Obstipation, leichter Laktoseintoleranz oder Helicobacter Pylori Besiedlung durch ballaststoffreiche oder laktosefreie Diäten bzw. eine Eradikation von Helicobacter Pylori in der Regel nicht hilfreich, um die Schmerzen oder die schmerzbezogene Beeinträchtigung positiv zu beeinflussen (Bufler et al., 2011; Huertas-Ceballos et al., 2009). Daher sollte immer eine umfassende Edukation über chronische Schmerzerkrankungen inklusive deren Pathophysiologie erfolgen. Der Patient und die Familie müssen verstehen, dass die detektierten, geringfügigen biologischen Veränderungen bei Kindern mit chronischen Schmerzen **nicht spezifisch für anhaltende Schmerzen** sind und auch bei Kindern auftreten, die keine Schmerzen haben (Bufler et al., 2011).

Medikamentöse Interventionen

Eine medikamentöse Schmerztherapie ist nur dann indiziert, wenn eine **ursächliche Behandlung der Pathophysiologie der Schmerzen** möglich ist oder wenn nozizeptive Prozesse direkt durch das Schmerzmittel beeinflusst werden können (Dobe & Zernikow 2013; Huertas-Ceballos et al., 2008). Es werden vier Gruppen von Medikamenten unterschieden: **Triptane, Nicht-Opioide, Opioide und Adjuvantien**. Die chemische Struktur von *Triptanen* ähnelt Serotonin. Sie haben eine Reihe von Angriffspunkten im ZNS, unter anderem die Serotoninrezeptoren. Triptane sind zugelassen und wirksam in der Behandlung von Migräne und Clusterkopfschmerzen (Eiland & Hunt 2010). *Nicht-Opioide*, z.B. der Wirkstoff Ibuprofen, beeinflussen entzündliche Prozesse, die beispielsweise bei Migräne, JIA oder Krebs eine Rolle spielen (Anthony & Schanberg 2005; Toldo et al., 2012; Zernikow et al., 2006). *Opioide* hingegen hemmen die Übertragung und Verarbeitung nozizeptiver Reize. Der Einsatz von Opioiden hat sich besonders bei starken akuten Schmerzen, wie z.B. bei postoperativen Schmerzen oder Brandverletzungen (American Academy of Pediatrics 2001; Drake et al., 2013; Duedahl & Hansen 2007) sowie bei Tumorschmerzen (Caraceni et al., 2012; World Health Organisation 2012; Zernikow & Michel 2009) als wirksam erwiesen. Aktuell werden Opioide im Erwachsenenalter häufig auch bei langanhaltenden nicht-tumorbedingten Schmerzen eingesetzt; allerdings sind die Wirksamkeitsnachweise in diesem Kontext nicht konsistent (Kissin 2013; Reinecke & Sorgatz 2009). Obwohl einige Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen unter einer Opioidtherapie eine Reduktion der Schmerzintensität berichten, wird die Reduktion der Schmerzintensität in der Regel nicht von einer Reduktion der funktionellen Beeinträchtigung begleitet (Reinecke & Sorgatz 2009). Aufgrund der schwachen Evidenz und des hohen Risikos für Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Obstipation wird eine Langzeit-Opioidtherapie bei nicht-onkologischen Patienten nur in seltenen Fällen und nach sorgsamer Abwägung der Vor- und Nachteile empfohlen (Reinecke & Sorgatz 2009). *Adjuvantien*, wie z.B. Antikonvulsiva oder Antidepressiva, werden vor allem bei der Behandlung neuropathischer

Schmerzen eingesetzt. Bei erwachsenen Schmerzpatienten kommen sie bei der Zosterneuralgie oder der diabetischen Polyneuropathie zum Einsatz (Attal et al., 2010; Dworkin et al., 2010; Moore et al., 2012). Diese Erkrankungen sind bei Kindern jedoch sehr selten. Bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen, wie z.B. Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen, gibt es keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis für Adjuvantien (El-Chammas et al., 2013; Kaminski et al., 2011; Saps et al., 2009; Toldo et al., 2012). In seltenen Fällen und bei seltenen Erkrankungen, wie z.B. der Osteogensis Imperfecta, können spezifische Adjuvantien wie Bisphosphonate hilfreich sein, um beispielsweise Knochenschmerzen zu reduzieren (Drake et al., 2013).

Invasive medizinische Interventionen

Invasive medizinische Interventionen zur Behandlung chronischer Schmerzen haben selbst bei Erwachsenen **keine ausreichende Evidenz** (Dworkin et al., 2013). Bei schweren Formen der Zerebralparese, lokalisiertem Tumorschmerz oder in seltenen Fällen des CRPS können eine intrathekale Schmerztherapie (z.B. mit Baclofen oder Opioiden), eine Regionalanästhesie oder sympathische Nervenblockaden im Kontext einer umfangreichen multidisziplinären Schmerztherapie sinnvoll sein. Allerdings sind diese Interventionen auch dann nur für einige wenige Patienten wirksam (Hoving et al., 2009; Rork et al., 2013; Zernikow et al., 2012a). Generell sollte vor Einsatz invasiver Schmerztherapien immer eine **sorgsame Risiko-Nutzen-Abschätzung** stattfinden, die die Belastung durch die Intervention (Zernikow et al., 2012a) und das Fehlen von Wirksamkeitsbelegen berücksichtigt (Zernikow et al., 2014).

8

Nur bei einigen wenigen Schmerzarten, bei der Migräne zum Beispiel, sind bestimmte Schmerzmittel hilfreich. Allerdings muss dir dein Arzt ganz genau erklären, wie du die Schmerzmittel einnehmen musst. Bei vielen wiederkehrenden oder anhaltenden Schmerzen helfen Medikamente gar nicht und sind eher schädlich.

Medikamentengebrauch bei Kindern mit chronischen Schmerzen

Etwa die Hälfte aller Kinder mit chronischen Schmerzen nimmt **regelmäßig Schmerzmedikamente** ein (Ellert et al., 2007; Huguet & Miró 2008; Perquin et al., 2001). Bei zunehmendem Schweregrad der Schmerzerkrankung steigt die Anzahl der Kinder, die Medikamente einnehmen sogar noch weiter an (Huguet & Miró 2008). Während 44% der Kinder mit einem geringen Schmerzschweregrad Medikamente konsumieren, steigt der prozentuale Anteil bei Patienten mit einem hohen Schmerzschweregrad auf über 80% (Huguet & Miró 2008). Auch bei Jugendlichen, die eine tertiäre pädiatrische Schmerzklinik aufsuchen, sind die Angaben ähnlich (76%) (Zernikow et al., 2012c). Besonders beängstigend erscheinen die Zahlen, wenn man bedenkt, dass nur ein geringer Teil derer, die Schmerzmedikamente regelmäßig zu sich nehmen, auch tatsächlich eine **medizinische Indikation** für diese Art der Schmerztherapie hat. Nur bei etwa 30% der Kinder, die zum Zeitpunkt des Erstkontaktes in einer spezialisierten Klinik Schmerzmedikamente konsumieren, ist dies indiziert (Zernikow et al., 2012c).

Migräne

Ethymologisch beschreibt der Begriff „Migräne“ einen hemikranialen intensiven Kopfschmerz (griechisch: hēmíkraira = die Hälfte des Kopfes). Frauen leiden häufiger unter Migräne als Männer (Smitherman et al., 2013). Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich auch bei Jugendlichen (King et al., 2011). Migräne scheint polygenetisch verursacht zu sein. Hormonelle Faktoren, z.B. während des Menstruationszyklus, interagieren mit der Häufigkeit von Migräneattacken (Bingel 2008; Sauro & Becker 2009). Häufig berichten Migränepatienten über **Auslöser einer Migräneattacke** wie z.B. bestimmte Lebensmittel, Wetterveränderungen, grelles Licht, intensive Geräusche oder Gerüche. Allerdings konnte bislang für die meisten berichteten Auslöser kein kausaler Zusammenhang mit Migräneattacken nachgewiesen werden (Hoffmann & Recober 2013). Wenn jedoch ein Kind für sich einen Auslöser identifiziert hat, der mit einer hohen Wahrscheinlichkeit unmittelbar nach dem Kontakt eine Migräneattacke auslöst, kann eine Vermeidung dieses Auslösers sinnvoll sein. Allerdings sollte bei der Vermeidung von Auslösern immer auch der negative Effekt auf die allgemeine Lebensqualität berücksichtigt werden; beispielsweise kann die strikte Vermeidung bestimmter Nahrungsmittel, wie z.B. Schokolade, viel Stress und Frustration verursachen.

Der Begriff „Migräne“ wird umgangssprachlich oft unspezifisch für starke Kopfschmerzen verwendet. Nicht immer entsprechen dann die Eigenschaften der Kopfschmerzen den **Kriterien**, die durch die **International Headache Society** (IHS) für diese spezifische Art von Kopfschmerz vorgegeben sind. Nach den IHS-Kriterien ist Migräne definiert als ein **periodisch** auftretender **starker Kopfschmerz**, meist mit einer **pulsierenden Schmerzqualität** (International Headache Society 2008; 2013). Bei dieser Diagnose treten auch **Begleiterscheinungen** wie Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Geräuschempfindlichkeit (Phonophobie) auf. Migränesymptome nehmen bei körperlicher Anstrengung zu. Daher zieht sich ein Migränepatient in einer Attacke für gewöhnlich zurück und vermeidet körperliche Aktivitäten. Gerade bei jungen Kindern, die ihre Symptome nur wenig präzise verbal beschreiben können, ist ein solches Verhalten, dessen Ursache in der Photo- oder Phonophobie liegt, ein wichtiger diagnostischer Hinweis. Wenn den Migräneattacken **vorübergehende neurologische Defizite** vorausgehen oder sie von diesen begleitet werden, nennt man das eine **„Aura“**. Eine Aura manifestiert sich meist in visuellen Störungen und sensorischen Wahrnehmungsveränderungen, kann aber auch in Form von motorischen Ausfällen, wie Paresen oder expressiven Sprachstörungen, auftreten. Migräne mit Aura ist seltener als Migräne ohne Aura (Özge et al., 2013). Die Diagnose einer Migräne als primärer Kopfschmerz sollte nur dann gegeben werden, wenn andere neurologische Erkrankungen ausgeschlossen sind. Die IHS Diagnosekriterien für Migräne finden sich in *Tabelle 1*, alle Diagnosekriterien der IHS-Klassifikation sind auch im Internet einsehbar (http://ihs-classification.org/de/02_klassifikation/).

Die **Therapie der Wahl** für eine Migräneattacke sind **Analgetika wie Ibuprofen, Paracetamol oder Triptane** (Evers et al., 2002). Dabei ist die korrekte Darreichung der Medikamente ausschlaggebend für den Therapieerfolg. Eine korrekte Anwendung beinhaltet a) **das richtige Timing**, d.h. das Medikament sollte unverzüglich eingenommen werden, sobald das Kind eine beginnende Attacke wahrnimmt, anstatt zu warten, bis die Schmerzen nicht mehr auszuhalten sind, und b) **eine ausreichende Dosierung**, da eine zu geringe Dosis oft nicht wirksam ist. Es wird empfohlen, in der Migräneattacke nicht auf die Einnahme von Medikamenten zu verzichten und stattdessen alternative Behandlungsansätze wie Schlafen oder eine Entspannungsübung anzuwenden (Evers et al., 2002). Wenn Migräneattacken nicht wirksam

behandelt werden, bildet sich im Laufe der Zeit eine zentrale Sensibilisierung aus („Schmerzgedächtnis“). Die Migräneattacken werden zunehmend angstbesetzter und die Entwicklung eines chronischen Kopfschmerzes wird wahrscheinlicher.

Tabelle 1: Diagnosekriterien Migräne (International Headache Society, IHS-III)

A Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B-D erfüllen

B Kopfschmerzattacken, die bei Kindern und Jugendlichen (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 2–72 Stunden anhalten. [1]

C Der Kopfschmerz weist mindestens 2 der folgenden Charakteristika auf:

1. einseitige Lokalisation [2, 3]
2. pulsierender Charakter
3. mittlere oder starke Schmerzintensität
4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder der Kopfschmerz führt zu deren Vermeidung.

D Während des Kopfschmerzes besteht mindestens 1 der folgenden Symptome:

1. Übelkeit und/oder Erbrechen
2. Photophobie und Phonophobie [4]

E Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser klassifizierbar.

[1] Schläft ein Patient während einer Migräne ein und erwacht kopfschmerzfrei, gilt als Attackendauer die Zeit bis zum Erwachen.

[2] Bei jüngeren Kindern sind Migränekopfschmerzen häufig beidseitig. Das für Erwachsene typische Erscheinungsbild des einseitigen Kopfschmerzes entwickelt sich meist im jugendlichen oder jungen Erwachsenenalter.

[3] Migränekopfschmerzen sind in der Regel frontotemporal lokalisiert. Okzipitale Kopfschmerzen, ob ein- oder beidseitig, sind bei Kindern selten und erfordern besondere diagnostische Vorsicht. In vielen Fällen sind die Kopfschmerzen auf eine strukturelle Läsion zurückzuführen.

[4] Bei jüngeren Kindern kann das Vorliegen von Photophobie und Phonophobie vom Verhalten her erschlossen werden.

Tabelle 2: Diagnostikkriterien Spannungskopfschmerz (International Headache Society, IHS-III)

A sporadisch: Wenigstens 10 Episoden, durchschnittlich < 1 Tag/Monat (< 12 Tage/Jahr) auftretend

häufig: Wenigstens 10 Episoden, durchschnittlich an ≥ 1 Tag/Monat, aber < 15 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate (≥ 12 und < 180 Tage/Jahr) auftretend

chronisch: durchschnittlich ≥ 15 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate (mindestens 180 Tage/Jahr) auftretend

UND die Kriterien B-D erfüllend

B sporadisch: Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und 7 Tagen

häufig: Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und 7 Tagen

chronisch: Der Kopfschmerz hält für Stunden oder Tage an oder ist kontinuierlich vorhanden

C Mindestens 2 der folgenden Charakteristika:

1. beidseitige Lokalisation
2. Schmerzqualität drückend oder beengend, nicht pulsierend
3. leichte bis mittlere Schmerzintensität
4. keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen

D Beide der folgenden Punkte sind erfüllt:

1. keine Übelkeit oder Erbrechen
2. höchstens eines ist vorhanden: Photophobie oder Phonophobie

E Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser klassifizierbar.

Hinweis: Kriterien A und B variieren je nach Diagnose (sporadischer, häufiger oder chronischer Spannungskopfschmerz)

Häufig haben Migränepatienten auch **Spannungskopfschmerzen** (s. *Tabelle 2*). Der Einsatz eines Kopfschmerztagebuches kann sehr hilfreich sein, um die Koexistenz von Spannungskopfschmerzen und Migräne zu identifizieren. Da die Behandlung der beiden Kopfschmerzarten prinzipiell unterschiedlich

ist, sollten Patienten und deren Eltern aufgeklärt werden, wie Migräneattacken von Spannungskopfschmerzen unterschieden werden können und worin eine angemessene Therapie besteht (bei Spannungskopfschmerzen werden keine Schmerzmedikamente eingenommen) (Blankenburg et al., 2009). Durch eine gezielte Behandlung kann ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz verhindert werden.

9

Aber was hilft bei chronischen Schmerzen? Drei Dinge sind das!
Erstens: Negative Gefühle und Stress können Schmerzen schlimmer machen! Daher ist es wichtig, negative Gefühle und Stress zu verringern. Schau mal genau, was Dir negative Gefühle macht, was Dich stresst. Manchmal ist die Schule einfach nicht die richtige für Dich, oder du hast überhaupt keine Zeit mehr für Dich, weil Du so viele Hobbies hast, Deine Eltern streiten sich viel oder du bist einfach traurig und weißt gar nicht genau, warum. Kann auch sein, irgendjemand fasst dich an, obwohl du das gar nicht willst oder in der Schule wirst Du gemobbt oder irgendetwas anderes in deinem Leben läuft überhaupt nicht so, wie Du das willst. Oft kann man alleine diese Probleme nicht so gut lösen. Und deshalb gibt es Leute, die dich dabei unterstützen können. Manchmal sind das die Eltern, die Freunde oder Verwandte, aber auch der Kinderarzt, der Vertrauenslehrer, der Schulpsychologe oder die Telefonseelsorge. Es gibt viele Wege, Hilfe zu finden.

Psychologische Aspekte chronischer Schmerzen

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen sollte potentiellen **Stressfaktoren** nachgegangen werden, die möglicherweise zur Entstehung der chronischen Schmerzen beigetragen haben oder gegebenenfalls aktuell die Chronifizierung aufrechterhalten. Einige der möglichen Stressfaktoren werden in diesem Abschnitt besprochen.

Negative Emotionen und Stress

Depressivität und Ängstlichkeit sind relevante Faktoren für die Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen sowie der schmerzbezogenen Beeinträchtigung (Miró et al., 2007). Kinder, bei denen diese beiden Emotionen besonders stark ausgeprägt sind, haben ein erhöhtes Risiko chronische Schmerzen zu entwickeln. Pädiatrische Schmerzpatienten berichten oft von ausgeprägter Depressivität und Ängstlichkeit – hier im Speziellen von „manifester Angst“ und „Schulunlust“ (Hirschfeld et al., 2013; Zernikow et al., 2012c). In einem stationären Patientenkollektiv haben etwa die Hälfte der Patienten vor Therapiebeginn eine ängstliche und/oder depressive Symptomatik (Dobe et al., 2011). Der genaue Zusammenhang zwischen emotionaler Beeinträchtigung und chronischen Schmerzen ist ungeklärt. Pädiatrische Längsschnittuntersuchungen legen nahe, dass Depressivität und Ängstlichkeit einen wiederkehrenden Schmerzverlauf begünstigen (Larsson & Sund 2005; Mulvaney et al., 2006; Stanford et al., 2008). Sie könnten z.B. durch sozialen Rückzug und Schlafprobleme die Schmerzen aufrechterhalten oder verstärken (Logan et al., 2014; Stanford et al., 2008). Obwohl einige Studien diese Annahme untermauern (Magni et al., 1994; Polatin et al., 1993), weisen andere Studien darauf hin, dass chronische Schmerzen ihrerseits eine Depression verursachen können (Atkinson et al., 1991; Magni et

al., 1994). Zahlreiche Modelle versuchen diese Zusammenhänge zu erklären (Fernandez 2002). Am wahrscheinlichsten ist, dass sich chronische Schmerzen, Depressivität und Ängstlichkeit gegenseitig negativ beeinflussen und jeweils zur Aufrechterhaltung der Gesamtsituation beitragen, unabhängig davon, welche Symptomatik zuerst vorhanden war (Bair et al., 2003; Gatchel et al., 2007; Stanford et al., 2008).

Negative Emotionen werden nicht ausschließlich durch die chronische Schmerzerkrankung ausgelöst, auch andere Stressoren können diese Gefühle erzeugen. Ein wichtiger Stressor sind **kritische Lebensereignisse**. Kinder wenden unterschiedliche **Bewältigungsstrategien** an, um mit diesen Herausforderungen umzugehen. Die negative Reaktion auf kritische Lebensereignisse fällt bei Kindern mit Bauchschmerzen stärker aus als bei gesunden Kindern (Dufton et al., 2011). Unklar ist, ob die Kinder insuffiziente Bewältigungsstrategien haben und dies auch ein Grund für die Entwicklung der chronischen Bauchschmerzen ist, oder ob die Bauchschmerzen die Bewältigungsfähigkeit zum Negativen verändern. Chronisch schmerzkranke Kinder erleben viele Einschränkungen in ihrem sozialen Leben (Familie, Freunde, Schule). Innerhalb der Familie wird der chronische Schmerz des Kindes oft zum Hauptthema und das normale Familienleben tritt in den Hintergrund (Palermo 2000). Um chronische Schmerzen erfolgreich zu behandeln, ist es wichtig, **Stress zu reduzieren**, wieder einen **normalen Alltag herzustellen** und dem Kind **aktive Bewältigungsstrategien** für schwierige Situationen an die Hand zu geben.

Traumatische und kritische Lebensereignisse

Bei Kindern existiert ein Zusammenhang zwischen einerseits **körperlichem oder sexuellem Missbrauch**, anderen **kritischen Lebensereignissen** oder anhaltenden **psychischen Belastungen** sowie andererseits chronischen Schmerzen und weiteren somatoformen Störungen (Asmundson 1999; Essau 2007; Lampe et al., 2003; Wager et al., 2014). Bei Kindern mit Bauchschmerzen traten in der Vergangenheit vermehrt kritische Lebensereignisse auf, wie z.B. der Tod oder die Hospitalisierung eines Familienmitglieds oder des Kindes, ein Umzug, berufliche Veränderungen eines Elternteils, Nicht-Bestehen einer wichtigen Prüfung oder Mobbing in der Schule (Boey & Goh 2001). Diese Faktoren müssen als **ätiologisch bedeutsam** angesehen werden. Darüber hinaus tragen kritische Lebensereignisse zu einer fortschreitenden Chronifizierung bei (Mulvaney et al., 2006). Eine andere Studie mit schwer schmerzkranken Jugendlichen zeigt, dass Patienten mit CRPS eine besonders hohe Anzahl an kritischen Lebensereignissen erfahren haben, gefolgt von Kindern mit Bauchschmerzen (Wager et al., 2014). Die kritischen Lebensereignisse beziehen sich bei Kindern mit CRPS vor allem auf den familiären Kontext (Wager et al., 2014).

Schule und Freundeskreis

Kinder mit chronischen Schmerzen haben generell **weniger Freunde** als ihre gesunden Altersgenossen. Sie sind zudem weniger in soziale Unternehmungen involviert (Forgeron et al., 2010). Einige Studien berichten auch eine **erhöhte Mobbingrate** bei Kindern mit chronischen Schmerzen (Greco et al., 2007; Hjern et al., 2008). Jedoch sind der kausale Zusammenhang und die Folgen für den Verlauf chronischer Schmerzen nicht geklärt (Forgeron et al., 2010). Mobbing könnte ein Auslöser für Schmerzsymptome sein; ebenso könnte aber auch das schmerzkranke Kind aufgrund einer erhöhten Vulnerabilität eher in eine Opferrolle geraten (Forgeron et al., 2010).

Eine Studie von Merlijn und Kollegen (2003) zeigt, dass gleichaltrige Freunde (engl.: *peers*) vor allem schmerzfreies Verhalten belohnen. Die Freunde wenden sich vor allem dann dem schmerzkranken Kind zu, wenn es keine Schmerzen äußert und reduzieren ihre Aufmerksamkeit in Schmerzphasen (Merlijn et al., 2003). Kinder mit chronischen Schmerzen können sich durch dieses Verhalten missverstanden und ausgeschlossen fühlen (Forgeron et al., 2010); denn gerade dann, wenn sie Schmerzen haben, wünschen sie sich Zuwendung und Verständnis. Obwohl nach der Lerntheorie die Aufmerksamkeitsabwendung der Freunde bei Schmerzen einen Resilienzfaktor darstellt (Verstärkung schmerzfreier Episoden), führt dieses Verhalten dennoch zu sozialer Ausgrenzung und Einsamkeit. Es kann daher potentiell die Entstehung depressiver Symptome fördern (Forgeron et al., 2010; MacDonald & Leary 2005).

Viele Kinder mit chronischen Schmerzen gehen unregelmäßig zur **Schule** (Huguet & Miró 2008; Logan et al., 2011; Logan et al., 2008; Zernikow et al., 2012c). Dies hat unterschiedliche negative Konsequenzen für das Kind (Logan & Simons 2010), beispielsweise eine Verschlechterung der Zensuren, einen allgemeinen Leistungsabfall, das Wiederholen einer Klasse und weniger Kontakt mit Klassenkameraden (Forgeron et al., 2010; Hechler et al., 2014a; Logan et al., 2008; Sato et al., 2007). Da diese Kinder schlechter in der Lage sind, den Anforderungen in der Klasse gerecht zu werden, nehmen sie ihre eigenen schulischen Fähigkeiten und Leistungen als gering wahr (Logan et al., 2008; Sato et al., 2007). All dies gefährdet die schulische Laufbahn chronisch schmerzkranker Kinder.

Schließlich führt der unregelmäßige Schulbesuch auch zu **negativen Reaktionen der Lehrer**. Die meisten Lehrer sind nicht in der Lage, den chronischen Schmerz in seinen unterschiedlichen Dimensionen zu erkennen. In der Regel folgen sie einem dichotomen Modell, wonach Schmerzen entweder organisch oder psychisch bedingt sind (Logan et al., 2007). Je nach Kausalzuschreibung variieren Empathie und Verständnis der Lehrer. Wird eine organische Erkrankung hinter den Schmerzen vermutet, zeigen die Lehrer viel Empathie und Verständnis; wird eine psychische Schmerzursache angenommen, nehmen diese deutlich ab. Durch eine negative Reaktion der Lehrer kann das mentale Wohlergehen des Kindes mit chronischen Schmerzen weiter beeinträchtigt werden.

Soziale Aspekte in der Schmerztherapie

Chronische Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen können nicht isoliert vom sozialen Kontext betrachtet werden (Palermo & Chambers 2005). Das soziale Umfeld des Kindes, speziell die **Familie, Freunde und Schule**, können für die Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Schmerzen relevant sein.

Daher beinhalten spezialisierte Schmerztherapien in der Regel auch die Arbeit mit Eltern bzw. der ganzen Familie (Dobe & Zernikow 2013; Eccleston et al., 2012; Eccleston et al., 2014; Hechler et al., 2014a). Auch wenn der **Einbezug der Familie** in den unterschiedlichen Therapiesettings variiert (primäre vs. tertiäre Versorgung), hat es sich generell als sinnvoll erwiesen, die Familie mit einzubeziehen (Duarte et al., 2006; Eccleston et al., 2012; Palermo et al., 2009). Dysfunktionale schmerzbezogene Grundüberzeugungen und Einschätzungen der Eltern, sowie negative Affekte oder dysfunktionales Verhalten können durch kognitiv-behaviorale Ansätze verändert werden (Carter & Threlkeld 2012). Die Identifikation familiärer Stressfaktoren sowie deren Verminderung können nur gemeinsam mit den Eltern gelingen. Auch wissenschaftlich ist der positive Effekt des Einbezugs von Eltern sowohl auf die Symptome des Kindes als auch auf das Elternverhalten und ihr psychisches Wohlergehen belegt (Eccleston et al., 2012).

Der regelmäßige Schulbesuch ist ein weiterer Fokus der Schmerztherapie (Eccleston et al., 2014; Hechler et al., 2014a). Einige stationäre Programme beinhalten tägliche **Schulzeiten als eine Therapieeinheit** (Hechler et al., 2014a). Der Besuch der Heimatschule gilt als Belastungserprobung für bis dahin gelernte Schmerzbewältigungsstrategien (Dobe & Zernikow 2013). Da viele Kinder mit chronischen Schmerzen eine beachtliche Anzahl an Schulfehltagen über einen längeren Zeitraum angesammelt haben, benötigen sie Unterstützung bei der Wiederaufnahme des regelmäßigen Schulbesuchs.

Psychologische Aspekte in der Schmerztherapie

In der Behandlung chronischer Schmerzen existieren unterschiedlichste psychologische Ansätze. Ihr Ziel ist die Modifikation von Gedanken und Überzeugungen sowie affektiven oder verhaltensbezogenen Reaktionen auf die Schmerzen oder die Folgen der Erkrankung (Noto et al., 2010; Thornton et al., 2009; Vachon-Presseau et al., 2013). Die wichtigsten therapeutischen Ansätze sind die **kognitive Verhaltenstherapie, die akzeptanzbasierte Therapie, Biofeedback und Hypnotherapie** (Eccleston et al., 2014). Selbst bei Schmerzerkrankungen mit eindeutiger Grunderkrankung sollten psychologische Interventionen unterstützend zum Einsatz kommen, zusätzlich zu indizierten medizinischen Therapien, um so den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen (Eccleston et al., 2014; Kashikar-Zuck et al., 2012).

Bei chronisch funktionellen Schmerzen führen psychologische Interventionen nachweislich zu einer Schmerzreduktion. Eine Verringerung von schmerzbezogener funktioneller Beeinträchtigung und psychologischer Belastung lässt sich nicht in allen Studien nachweisen (Eccleston et al., 2014). Häufig führt die psychologische Schmerztherapie über die unmittelbaren Therapieziele hinaus zu einer Abnahme des Muskeltonus und des physiologischen Erregungsniveaus (Vlaeyen & Linton 2000).

Psychologische Interventionen können im Kontext einer multidisziplinären Therapie oder im Rahmen einer ambulanten Psychotherapie in enger Kooperation mit anderen Versorgern eingesetzt werden.

Kognitive Verhaltenstherapie

Kognitive Verhaltenstherapie zielt auf die Identifikation und Veränderung negativer Gefühle, dysfunktionaler Gedanken und Überzeugungen sowie ungünstiger Verhaltensweisen und Bewältigungsstrategien ab (Carter & Threlkeld 2012; Gatchel et al., 2007). Auf Verhaltensebene soll vor allem wieder ein normales Funktionsniveau hergestellt werden inklusive regelmäßiger Schulbesuche und sozialer Kontakte.

Kognitive Verhaltenstherapie ist für Kinder mit unterschiedlichen chronischen Schmerzproblemen im **Gruppensetting** (Kröner-Herwig & Denecke 2002) und als **Einzeltherapie** (Levy et al., 2010) zur Symptomreduktion wirksam. Auch in **internet-basierten Therapiekonzepten** werden Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie erfolgreich angewendet (Palermo et al., 2009). In einer Studie von Palermo und Kollegen (2009) erwies sich eine Internettherapie mit kognitiv-behavioralen Elementen als signifikant wirksamer für die Schmerzreduktion und die Reduktion der Beeinträchtigung im Vergleich zu einer medizinischen Standardversorgung. Auch bei **definierten Grunderkrankungen** wie der juvenilen idiopathischen Arthritis ist eine kognitive Verhaltenstherapie wirksam (Kashikar-Zuck et al., 2005; Kashikar-Zuck et al., 2012): die Patienten lernen einen besseren Umgang mit ihren Schmerzen und sowohl die funktionelle Beeinträchtigung als auch depressive Symptome nehmen ab (Kashikar-Zuck et al., 2012).

10

Zweitens. Dein Gehirn hat Schmerzen gelernt, es kann Schmerzen auch wieder verlernen. Am besten funktioniert das, wenn das Gehirn sehr beschäftigt ist mit anderen Dingen, die es vom Schmerz ablenken. Einfache Tricks helfen oft weiter. Überleg doch mal, ob dir ein Musiker einfällt, dessen Name mit einem A beginnt. Ist dir was eingefallen? Gut! Dann überleg mal, ob dir auch ein Musiker mit B einfällt? Und mit C… und mit D…[3] So gehst Du das ganze Alphabet durch, Ablenkungs-ABC nennt man das. Es gibt ganz viele solcher Techniken. Manche von denen wenden sonst nur die indischen Fakire an, um auf Nagelbrettern zu sitzen. Die kann man schlecht alleine lernen und braucht hierzu Hilfe. Dafür sind Schmerztherapeuten da.

Schmerz und Ablenkung

Die Therapie chronischer Schmerzerkrankungen zielt darauf ab, das „Schmerzgedächtnis" zu verändern, d.h. die periphere und/oder zentrale Sensibilisierung zu vermindern. Bislang ist allerdings nicht bekannt, wie das Schmerzgedächtnis konkret durch die Behandlung modifiziert wird. Ein Ansatz zur kurzfristigen Unterdrückung von Anteilen des Schmerzgedächtnisses ist die kompetitive Irritation, ein Mechanismus der beispielsweise der TENS zugrunde liegt (Sandkühler & Lee 2013). Eine andere Möglichkeit scheint die psychische **Defokussierung** von Schmerzen zu sein.

Für Kinder ist Ablenkung bei *Akutschmerz* sehr wirksam (Chambers et al., 2009; DeMore & Cohen 2005). Allerdings funktioniert dieser Ansatz nicht in allen Situationen und bei allen Kindern; wenn der Schmerzreiz als gefährlich eingeschätzt wird oder das Kind eine allgemein erhöhte Katastrophisierungsneigung hat, ist Ablenkung deutlich weniger effektiv (Verhoeven et al., 2012).

Bei Kindern mit *chronischen Schmerzen* verhält es sich mit der Ablenkung anders. Sie müssen sich nicht nur kurzfristig von einem Schmerzreiz ablenken, sondern die **Ablenkung über einen längeren Zeitraum** aufrechterhalten. Dazu können zwei Methoden eingesetzt werden, die mentale und die körperliche Ablenkung. Bei der **mentalen Ablenkung** werden unterschiedliche Bereiche des Gehirns aktiviert, z.B. durch Kopfrechnen oder das Abrufen von Erinnerungsinhalten, sodass die Aktivität des somatosensorischen Kortex verringert wird (Bushnell et al., 1999; Hoffman et al., 2011). Defokussierung kann auch durch Aktivitäten, die Aufmerksamkeit benötigen (**körperliche Ablenkung**), erreicht werden. Es wird angenommen, dass sich Gedächtnisspuren (hier das Schmerzgedächtnis) zurückbilden, wenn sie unregelmäßig genutzt werden. Andere neuronale Verbindungen zu stärken, schwächt bestehende Verbindungen.

Ablenkungstechniken als Modul der Schmerztherapie

Ablenkung ist eine einfache kognitive Methode der Schmerzkontrolle (Sieberg et al., 2012). Auch wenn sie nicht für alle Kinder gleichermaßen geeignet ist (Verhoeven et al., 2012), sollte sie doch bei jedem Kind erprobt werden, um die **individuelle Wirksamkeit** zu **prüfen**. Oft müssen Kinder unterschiedliche

[3] Beispiel aus dem Ablenkungs-ABC aus dem Animationsfilm: A=Amy Winehouse, B=Blue Man Group, C=Christina Aguilera (Genie in a bottle)

Ablenkungsstrategien ausprobieren, bevor sie eine für sich passende Methode finden. Der große Vorteil von mentalen Ablenkungstechniken ist, dass sie überall angewandt werden können und keine Utensilien – außer dem eigenen Kopf – notwendig sind. Körperliche Ablenkung, wie z.B. Schachspielen, Zeichnen oder Fußballspielen, unterstützt zusätzlich die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit.

11

Drittens. Lass Dich vom chronischen Schmerz nicht abhalten, all die Dinge im Leben zu tun, die Du Dir vorgenommen hast, sowohl die Schönen, als auch die, die anstrengend sind. Werde aktiv beim Sport, gehe zur Schule oder zur Ausbildung und versuche Deine Ziele zu erreichen, genieße das Beisammensein mit Deinen Freunden. Akutschmerz wird oft besser, wenn man sich eine kurze Zeit schont, aber chronischer Schmerz wird leider immer schlimmer, je mehr und länger man sich schont. Also, werde aktiv, bekomme Deinen Schmerz in den Griff!

Schmerzbezogene Beeinträchtigung im Alltag

Viele Kinder mit chronischen Schmerzen setzen vor allem **passive Bewältigungsstrategien** ein wie die Einnahme von Medikamenten trotz fehlender Wirksamkeit, sozialer Rückzug, sich Ausruhen und Vermeidung körperlicher Aktivität (Walker et al., 2008; Walker et al., 1997). Manchmal wird diese Passivität unwissentlich oder unbeabsichtigt von Versorgern verstärkt. Der passive Umgang mit Schmerzen geht einher mit erhöhter schmerzbedingter Beeinträchtigung, weiteren somatischen Symptomen und Depressivität (Kaminsky et al., 2006; Simons et al., 2008; Walker et al., 2008; Walker et al., 1997). Vor allem bei Kindern mit einer komorbiden Angststörung führt eine passive Schmerzbewältigung zu einer schweren **Reduktion der Alltagsfunktionalität** (Kaczynski et al., 2011). Die Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten ist eines der größten Probleme von Kindern mit chronischen Schmerzen. Sie ist ein Risikofaktor für eine **beeinträchtigte kindliche Entwicklung** und mit verantwortlich für die Persistenz chronischer Schmerzen. Wenn Kinder inaktiv werden, richten sie ihre Aufmerksamkeit stärker auf ihr Schmerzerleben (siehe *Ablenkung*). Dies verstärkt die Schmerzerfahrung und reduziert das Erleben der eigentlich für das Kind normalen körperlichen Fitness.

Ein Grund, Aktivitäten zu vermeiden, ist die Überzeugung, dass Schmerzen abnehmen, wenn die schmerzende Stelle geschont wird. Allerdings trifft das nur auf akuten Schmerz zu und nicht auf chronischen. Ein anderer Grund für Inaktivität ist die **Angst vor Schmerzen** (Simons et al., 2014a). Diese Angst entwickelt sich schnell zu einem Teufelskreis aus Angst und Vermeidung. Das Angst-Vermeidungs-Modell chronischer Schmerzen (*Fear-Avoidance Model*) postuliert, dass die Angst vor Schmerzen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung und Verstärkung chronischer Schmerzen spielt (Asmundson et al., 2012; Vlaeyen & Linton 2000; 2012). Nach diesem Modell ist es nicht so sehr die sensorische Schmerzempfindung, sondern vielmehr die dysfunktionale Bewertung des Schmerzes und seiner Konsequenzen (z.B. durch **katastrophisierende Gedanken**), welche die schmerzbezogenen Ängste verstärken. Die Angst bedingt ein **Vermeidungsverhalten**, um Situationen zu umgehen, in denen Schmerz ausgelöst oder verstärkt werden könnte. Da dies eine kurzfristige Verstärkung darstellt (Reduktion des Schmerzerlebens), wird dieses Verhalten operant konditioniert und Vermeidungsverhalten und funktionelle Beeinträchtigung werden aufrechterhalten. Jedoch ist

Vermeidung eine maladaptive Bewältigungsstrategie und bedingt eine allgemeine **Abnahme der Aktivität und körperlichen Fitness**, sowie eine **Zunahme der Angst** und anderer psychologischer Konsequenzen. Dies alles trägt zur Beeinträchtigung und anhaltenden Schmerzen bei (Asmundson et al., 2012; Vlaeyen & Linton 2000; 2012). Die pädiatrische Ausarbeitung des Angst-Vermeidungs-Modells betont die reziproke Beziehung von kindlichem Verhalten und psychologischen Reaktionen mit Verhalten und Gefühlen der Eltern (Asmundson et al., 2012). Unterschiedliche Komponenten des pädiatrischen Angst-Vermeidungs-Modells wurden in Studien empirisch belegt (Asmundson et al., 2012; Simons & Kaczynski 2012), so beispielsweise der Einfluss von kindlicher Angst vor Schmerzen auf seine funktionale Beeinträchtigung (Asmundson et al., 2012; Simons & Kaczynski 2012), sowie von protektivem elterlichen Verhalten auf die kindliche Beeinträchtigung (Asmundson et al., 2012).

Therapeutische Ansätze zur Reduktion der alltäglichen Beeinträchtigung

Ursache der Vermeidung von Aktivität sind meist nicht-hilfreiche Gedanken (**dysfunktionale Kognitionen**). Um diesen entgegen zu wirken, muss das Kind lernen und verstehen, dass **Schonung nur bei akuten Schmerzen eine geeignete Bewältigungsstrategie** ist. Bei der Behandlung chronischer Schmerzen bedeutet eine angemessene Aktivität keine Gefahr für den Körper; vielmehr führt Inaktivität zu einer Abnahme der Fitness und einer Zunahme der Schmerzkrankheit. Das Kind oder der Jugendliche muss lernen, die Angst vor Schmerzen zu überwinden. Das gelingt, indem kontrolliert das **Vermeidungsverhalten reduziert** wird. Nur durch korrigierende Erfahrungen lernt der Patient, dass Aktivität chronische Schmerzen nicht verschlimmert.

Die Wiederaufnahme normaler Aktivität hat eine Schlüsselrolle in der Schmerzbehandlung. In klinischen Studien wurde beobachtet, dass die Zunahme der Aktivität der Patienten der Schmerzreduktion vorausgeht (Lynch-Jordan et al., 2014). Kognitive Verhaltenstherapie und akzeptanzbasierte Therapie zielen darauf, eine altersgemäße Aktivität und Funktionsfähigkeit, zu der auch der regelmäßige Schulbesuch sowie soziale Aktivitäten mit der Peergroup gehören, wieder herzustellen (Carter & Threlkeld 2012; Gatchel et al., 2007).

Die **akzeptanzbasierte Therapie** ist ein spezieller kognitiv-verhaltenstherapeutischer Ansatz, der vor allem die eigenen Bewertungen der Schmerzen verändern möchte. Die akzeptanzbasierte Therapie basiert auf der Annahme und Erfahrung, dass bei bestimmten Patienten schmerzassoziierte negative Gedanken, Gefühle und Körperempfindungen als **unveränderbar** wahrgenommen werden. In der akzeptanzbasierten Therapie werden diese negativen Komponenten vom Patienten zugelassen (akzeptiert), um trotz dieser negativen und störenden Gedanken, Gefühle etc. an wichtigen Aktivitäten des Lebens teilzunehmen, auch wenn diese zu einer Schmerzzunahme führen oder angstauslösend sind (Hayes et al., 2006). Indem Patienten **negative Reaktionen akzeptieren**, sind sie in der Lage, sich vom Schmerz und dem schmerzbezogenen Stress so weit zu **distanzieren**, dass es ihnen leichter fällt, wichtige Aktivitäten anzugehen (Hayes et al., 2006). Im Rahmen einer akzeptanzbasierten Gruppentherapie jugendlicher Schmerzpatienten im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigt sich eine deutliche Abnahme der schmerzbezogenen Beeinträchtigung, der Schmerzintensität und der Angst vor Schmerz sowie eine Zunahme an Funktionsfähigkeit und Lebensqualität (Wicksell et al., 2009).

12

Lass mal sehen, ob wir das in zwei Sätzen zusammenfassen können. Chronischer Schmerz ist gelernt vom Gehirn, Hinlegen und Ausruhen helfen nicht! Die besten Strategien, um mit den chronischen Schmerzen fertig zu werden, sind: aktuelle Probleme angehen, den chronischen Schmerz durch Ablenkung verlernen und dein Leben wieder aktiv in die Hand nehmen! Kommst Du alleine nicht klar, hole Dir Hilfe!

Die Macht der Edukation

Psychoedukation ist ein **typisches Element der kognitiven Verhaltenstherapie** (Sieberg et al., 2012). In der Therapie chronischer Schmerzen ist die Psychoedukation ein grundlegender Bestandteil für die Arbeit **jeder** einzelnen **Berufsgruppe**. In einer niederländischen Studie erwiesen sich sechs Edukationssitzungen durch den behandelnden Gastroenterologen als ebenso wirkungsvoll wie dieselbe Anzahl an Sitzungen kognitiver Verhaltenstherapie durch einen Psychologen (Van der Veek et al., 2013). Der **Animationsfilm *'Den Schmerz verstehen und was zu tun ist… in 10 Minuten'*** kann als ein Modul für die **Edukation von Schmerzpatienten** eingesetzt werden. Er vermittelt grundlegendes Wissen über chronische Schmerzen sowie den Umgang mit Schmerzen. In einem anschließenden persönlichen Gespräch sollten die Fragen des Kindes oder der Eltern besprochen werden.

Multidisziplinäre Therapie chronischer Schmerzen

Bislang gibt es nur wenige wissenschaftliche Fakten zur weiteren Entwicklung chronischer Schmerzen, wenn die Kinder und Jugendlichen in der Kinder- und Jugendarztpraxis betreut werden. Lediglich eine niederländische Studie hat den Verlauf funktioneller Bauchschmerzen in diesem Setting analysiert (Lisman-van Leeuwen et al., 2013; Spee et al., 2013). Von den Kindern, die sich aufgrund von Bauchschmerzen bei einem Allgemeinmediziner vorstellen, klagen 12 Monate später immer noch 40% über chronische funktionelle Bauchschmerzen, die mit Beeinträchtigungen im Alltag einhergehen (Lisman-van Leeuwen et al., 2013). Mädchen und ältere Kinder haben ein erhöhtes Risiko für anhaltende Schmerzen (Lisman-van Leeuwen et al., 2013). Nur einige Kinder scheinen von der **Standardbehandlung in der primären Versorgung** zu profitieren. Bei anderen sind **zusätzliche Behandlungsmodule** notwendig, beispielsweise eine umfangreiche Edukation, Physiotherapie oder eine Psychotherapie. Wieder andere sind vielleicht sogar auf eine **spezialisierte multidisziplinäre Behandlung** angewiesen.

Für Kinder mit **stark beeinträchtigenden chronischen Schmerzen** sind **multidisziplinäre, multimodale Therapieprogramme** zum Goldstandard der Behandlung geworden (Eccleston et al., 2014). Sie werden als stationäre (Hechler et al., 2014a), tagesklinische (Eccleston et al., 2003; Logan et al., 2012) oder weniger intensive ambulante Programme (Hechler et al., 2011) angeboten. Diese Programme bestehen aus einer strukturierten Kombination unterschiedlicher Therapiemodule und beziehen unterschiedliche Berufsgruppen ein (Eccleston et al., 2003; Hechler et al., 2014a; Maynard et al., 2009). Die verschiedenen Programme unterscheiden sich hinsichtlich der Auswahl und der Kombination der Therapiemodule sowie in Bezug auf den Therapiefokus. Beispielsweise beinhalten Therapieprogramme für Kinder mit ausschließlich muskuloskelettalen Schmerzen mehr Physiotherapie (Eccleston et al., 2003) im Vergleich zu Therapieangeboten für Kinder mit Bauch- und Kopfschmerzen (Hechler et al., 2014a).

Die Kombination der unterschiedlichen Therapiemodule sollte immer auf die **individuellen Bedürfnisse** des Patienten abgestimmt werden (Leo et al., 2011; Turk 2005).

Ein intensives, interdisziplinäres stationäres Therapieprogramm ist vor allem für die Kinder wichtig, die stark beeinträchtigende chronische Schmerzen haben und bei denen ambulante Therapien nicht ausreichend wirksam waren (Hechler et al., 2014a; Maynard et al., 2009; Zernikow et al., 2012c). Bei diesen intensiven Schmerzprogrammen werden alle Berufsgruppen in die tägliche Therapie einbezogen. Das Behandlungsteam begleitet den Patienten über einen längeren Zeitraum und in unterschiedlichen Situationen. Für stark beeinträchtigte Patienten ist dieser Ansatz nicht nur wirksam in Bezug auf primäre Schmerzparameter, wie z.B. schmerzbezogene Funktionseinschränkung und Schmerzintensität, sondern führt auch zur Reduktion der emotionalen Beeinträchtigung (Eccleston et al., 2003; Hechler et al., 2014a; Logan et al., 2012). Für weniger beeinträchtigte Schmerzpatienten ist eine ambulante Behandlung ausreichend und wirksam (Hechler et al., 2011; Hechler et al., 2014b).

Wahl eines Therapieprogramms

Es existiert **keine globale Empfehlung** für die Therapie chronischer Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen. Die Behandlung sollte allerdings immer auf die **individuellen Bedürfnisse des Patienten** abgestimmt werden. Verschiedene Faktoren müssen bei der Therapieempfehlung beachtet werden (Gatchel et al., 2007; Gerbershagen 1986; Turk 2005; Wager et al., 2013): Liegt dem Schmerzproblem eine behandlungsbedürftige physiologische Ursache zugrunde? Wie stark ist der Patient beeinträchtigt? Ist der Patient für eine Therapie motiviert? Welche Therapieansätze waren in der Vergangenheit nicht wirksam? Welche waren zum Teil wirksam? Ist die empfohlene Therapie für den Patienten verfügbar, hat z.B. die Familie des Patienten die finanziellen und zeitlichen Ressourcen, um die spezifische Therapie aufzusuchen?

Für wenig beeinträchtigte Kinder mit chronischen Schmerzen mag eine Vorstellung beim Kinder- und Jugendarzt, das Lesen eines Ratgebers für Eltern und Patienten (Dobe, Michael & Zernikow, Boris (2012). *Rote Karte für den Schmerz: Wie Kinder und ihre Eltern aus dem Teufelskreislauf chronischer Schmerzen ausbrechen*. 2. Auflage, Heidelberg: Carl Auer Verlag) oder der Besuch eines ambulanten kognitiv-behavioral ausgerichteten Schmerzprogramms (z.B. STOPP den Kopfschmerz) ausreichend sein.

Stark beeinträchtigte Kinder mit chronischen Schmerzen können sich an das Deutsche Kinderschmerzzentrum wenden: www.deutsches-kinderschmerzzentrum.de

Der Inhalt dieses Dokumentes ('Wissenschaftliche Fakten und Hintergründe zum Animationsfilm') wurde vor allem folgenden Quellen entnommen:

- Wager, Julia (2013). Development and validation of diagnostic tools for adolescent chronic pain patients (Doktorarbeit). Universität Osnabrück.
- Dobe, Michael & Zernikow, Boris (Hrsg.) (2013). Therapie von Schmerzstörungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Zernikow, Boris (Hrsg.) (2009). Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 4. Auflage; Heidelberg: Springer.

Danksagung

Wir danken Maria Fitzgerald (University College London, Großbritannien), Carl von Baeyer (University of Saskatchewan und University of Manitoba, Kanada) und John Collins (The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australien) für ihre kritischen und hilfreichen Kommentare zu einzelnen Abschnitten des Manuskriptes.

References

Alonso-Blanco C, Fernandez-de-Las-Penas C, Fernandez-Mayoralas DM, de-la-Llave-Rincon AI, Pareja JA, Svensson P. Prevalence and anatomical localization of muscle referred pain from active trigger points in head and neck musculature in adults and children with chronic tension-type headache. Pain Medicine 2011;12: 1453-1463.

Alp R, Alp SI, Palanci Y, Sur H, Boru UT, Ozge A, Yapici Z. Use of the International Classification of Headache Disorders, Second Edition, criteria in the diagnosis of primary headache in schoolchildren: epidemiology study from eastern Turkey. Cephalalgia 2010;30: 868-877.

American Academy of Pediatrics. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2001;108: 793-797.

Anthony KK and Schanberg LE. Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. Pediatric Clinic of North America 2005;52: 611-639.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European Journal of Pain 2005;9: 463-463.

Asmundson GJ, Noel M, Petter M, Parkerson HA. Pediatric fear-avoidance model of chronic pain: Foundation, application and future directions. Pain Research and Management 2012;17: 397-405.

Asmundson GJG. Anxiety sensitivity and chronic pain: Empirical findings, clinical implications, and future directions. In: Anxiety sensitivity: Theory, research and treatment of fear of anxiety.Mahwah, NJ: Erlbaum; 1999; 269-285.

Atkinson JH, Slater MA, Patterson ML, Grant I, Garfin SR. Prevalence, onset, and risk of psychiatric disorders in men with chronic low back pain: A controlled study. Pain 1991;45: 111-121.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. European Journal of Neurology 2010;17: 1113-e1188.

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity. A literatue review. Archives of Internal Medicine 2003;163: 2433-2445.

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009;139: 267-284.

Baumgart DC and Sandborn WJ. Crohn's disease. The Lancet 2012;380: 1590-1605.

Binder A, May D, Baron R, Maier C, Treede RD, Berthele A, Faltraco F, Flor H, Gierthmühlen J. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. PLoS ONE 2011;6: e17387.

Bingel U. Migräne und Hormone: Was ist gesichert? Der Schmerz 2008;22: 31-36.

Bingel U and Tracey I. Imaging CNS modulation of pain in humans. Physiology 2008;23: 371-380.

Birchfield PC. Osteoarthritis overview. Geriatric Nursing 2001;22: 124-131.

Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. Pain 2010;149: 76-88.

Blankenburg M, Dubbel G, Zernikow B, Überall M. Kopfschmerztherapie. In: Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Springer; 2009; 330-353.

Boey CCM and Goh KL. The significance of life-events as contributing factors in childhood recurrent abdominal pain in an urban community in Malaysia. Journal of Psychosomatic Research 2001;51: 559-562.

Brennan F and Cousins MJ. Pain relief as a human right. Pain Clinical Updates 2004;12: 1-4.

Bufler P, Gross M, Uhlig HH. Recurrent abdominal pain in childhood. Deutsches Ärzteblatt International 2011;108: 295-304.

Bushnell M, Duncan G, Hofbauer R, Ha B, Chen J-I, Carrier B. Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? Proceedings of the National Academy of Sciences 1999;96: 7705-7709.

Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nature Reviews Neuroscience 2013;14: 502-511.

Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. New York: Appleton-Century-Crofts. 1929.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, de Conno F, Fallon M, Hanna M. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. The Lancet Oncology 2012;13: e58-e68.

Carter BD and Threlkeld BM. Psychosocial perspectives in the treatment of pediatric chronic pain. Pediatric Rheumatology 2012;10: 15.

Castilloux J, Noble A, Faure C. Is visceral hypersensitivity correlated with symptom severity in children with functional gastrointestinal disorders? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008;46: 272-278.

Caterina MJ and Julius D. Sense and specificity: A molecular identity for nociceptors. Current Opinion in Neurobiology 1999;9: 525-530.

Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM. Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: A systematic review. Clinical Therapeutics 2009;31: S77-S103.

Chitkara DK, Delgado-Aros S, Bredenoord AJ, Cremonini F, El-Youssef M, Freese D, Camilleri M. Functional dyspepsia, upper gastrointestinal symptoms, and transit in children. The Journal of Pediatrics 2003;143: 609-613.

Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: A systematic review. American Journal of Gastroenterology 2005;100: 1868-1875.

Coffelt TA, Bauer BD, Carroll AE. Inpatient characteristics of the child admitted with chronic pain. Pediatrics 2013;132: e422-e429.

Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003;100: 8538-8542.

Davidson G, Murphy S, Polke J, Laura M, Salih M, Muntoni F, Blake J, Brandner S, Davies N, Horvath R. Frequency of mutations in the genes associated with hereditary sensory and autonomic neuropathy in a UK cohort. Journal of neurology 2012;259: 1673-1685.

DeMore M and Cohen LL. Distraction for pediatric immunization pain: A critical review. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 2005;12: 281-291.

Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: A neurobiological perspective. Nature neuroscience 2014;17: 192-200.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification, Version 2009 (ICD-10-GM 2009). 2009.

Devanarayana NM, De Silva DG, De Silva HJ. Gastric myoelectrical and motor abnormalities in children and adolescents with functional recurrent abdominal pain. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008;23: 1672-1677.

Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthanie SW, Benninga MA. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: Association with symptom severity. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28: 1161-1166.

Devanarayana NM, Rajindrajith S, Rathnamalala N, Samaraweera S, Benninga MA. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain. Neurogastroenterology and Motility 2012;24: 420-425.

Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. The Journal of Pediatrics 2001;139: 838-843.

Dobe M, Hechler T, Behlert J, Kosfelder J, Zernikow B. Schmerztherapie bei chronisch schmerzkranken, schwer beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen: Langzeiterfolge einer 3-wöchigen stationären Schmerztherapie. Der Schmerz 2011;25: 411-422.

Dobe M and Zernikow B. Therapie von Schmerzstörungen im Kindes-und Jugendalter: Ein Manual für Psychotherapeuten, Ärzte und Pflegepersonal Springer DE. 2013.

Drake R, Anderson BJ, Anker JN, Zernikow B. Managing persisting pain in children with medical illnesses: Another frontier unexplored. Pediatric Anesthesia 2013;23: 381-384.

Drossman DA. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. McLean: Degnon Associates. 2006.

Du Y, Knopf H, Zhuang W, Ellert U. Pain perceived in a national community sample of German children and adolescents. European Journal of Pain 2011;15: 649-657.

Duarte MA, Penna FJ, Andrade EMG, Peres Cancela CS, Neto JCA, Barbosa TF. Treatment of nonorganic recurrent abdominal pain: Cognitive behavioral familiy intervention. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2006;43: 59-64.

Duedahl TH and Hansen EH. A qualitative systematic review of morphine treatment in children with postoperative pain. Pediatric Anesthesia 2007;17: 756-774.

Dufton LM, Dunn MJ, Slosky LS, Compas BE. Self-reported and laboratory-based responses to stress in children with recurrent pain and anxiety. Journal of pediatric psychology 2011;36: 95-105.

Dunn KM, Jordan KP, Mancl L, Drangsholt MT, Resche LL. Trajectories of pain in adolescents: A prospective cohort study. Pain 2011;152: 66-73.

Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, LeBel AA, Levy RM. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. Mayo Clinic Proceedings 2010;85: S3-S14.

Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja MM, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells CD. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain 2013;154: 2249-2261.

Eccleston C. A normal psychology of everyday pain. International Journal of Clinical Practice 2013;67: 47-50.

Eccleston C, Malleson P, Clinch J, Connell H, Sourbut C. Chronic pain in adolescents: Evaluation of a programme of interdisciplinary cognitive behaviour therapy. Archives of Disease in Childhood 2003;88: 881-885.

Eccleston C, Palermo TM, Fisher E, Law E. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;8: CD009660.

Eccleston C, Palermo TM, Williams A, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E, Law E. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;5: CD003968.

Eccleston C, Wastell S, Crombez G, Jordan A. Adolescent social development and chronic pain. European Journal of Pain 2008;12: 765-774.

Eiland LS and Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Pediatric Drugs 2010;12: 379-389.

El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic Treatment of Pediatric Headaches: A Meta-analysis. JAMA pediatrics 2013;167: 250-258.

Ellert U, Neuhauser H, Roth-Isigkeit A. Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Prävalenz und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Bundesgesundheitsblatt 2007;50: 711-717.

Essau CA. Course and outcome of somatoform disorders in non-referred adolescents. Psychosomatics 2007;48: 502-509.

Evers S, Pothmann R, šberall MA, Naumann E, Gerber WD. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Der Schmerz 2002;16: 48-56.

Faingold R, Saigal G, Azouz EM, Morales A, Albuquerque PAB. Imaging of low back pain in children and adolescents. Seminars in Ultrasound, CT and MR 2004;25: 490-505.

Faure C and Giguere L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases 2008;14: 1569-1574.

Faure C and Wieckowska A. Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders. The Journal of Pediatrics 2007;150: 66-71.

Fernandez E. Anxiety, depression, and anger in pain: Research findings and clinical options. Dallas, Texas: Advanced Psychologial Resources. 2002.

Fields HL. Pain modulation: Expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progess in Brain Research 2000;122: 245-253.

Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5.

Forgeron PA, King S, Stinson JN, McGrath PJ, MacDonald AJ, Chambers CT. Social functioning and peer relationships in children and adolescents with chronic pain: A systematic review. Pain Research and Management 2010;15: 27-41.

Gao L, Guo H, Ye N, Bai Y, Liu X, Yu P, Xue Y, Ma S, Wei K, Jin Y. Oral and craniofacial manifestations and two novel missense mutations of the NTRK1 gene identified in the patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. PloS one 2013;8: e66863.

Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. Psychological Bulletin 2007;133: 581-624.

Gebhart G. Descending modulation of pain. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2004;27: 729-737.

Gedney JJ and Logan H. Memory for stress-associated acute pain. The Journal of Pain 2004;5: 83-91.

Gerbershagen U. Organisierte Schmerzbehandlung - Eine Standortbestimmung. Internist 1986;27: 459-469.

Ghandour RM, Overpeck MD, Huang ZJ, Kogan MD, Scheidt PC. Headache, stomachache, backache, and morning fatigue among adolescent girls in the United States: Associations with behavioral, sociodemographic, and environmental factors. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2004;158: 797-803.

Gijsbers CFM, Kneepkens CMF, Schweizer JJ, Benninga MA, Büller HA. Recurrent abdominal pain in 200 children: Somatic causes and diagnostic criteria. Acta Paediatrica 2011;100: e208-e214.

Gilbert-MacLeod CA, Craig KD, Rocha EM, Mathias MD. Everyday pain responses in children with and without developmental delays. Journal of Pediatric Psychology 2000;25: 301-308.

Goubert L, Craig KD, Vervoort T, Morley S, Sullivan MJL, Williams AC, Cano A, Crombez G. Facing others in pain: The effects of empathy. Pain 2005;118: 285-288.

Greco LA, Freeman KE, Dufton L. Overt and relational victimazation among children with frequent abdominal pain: Links to social skills, academic funktioning, and health service use. Journal of Pediatric Psychology 2007;32: 319-329.

Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. Journal of Neurogastroenterology and Motility 2010;16: 30-34.

Hansson P. Translational aspects of central sensitization induced by primary afferent activity. What it is and what it isn’t. PAIN 2014;155: 1932-1934.

Haraldstad K, Sorum R, Eide H, Natvig GK, Helseth S. Pain in children and adolescents: Prevalence, impact on daily life, and parent's perception, a school survey. Scandinavian Journal of Caring Sciences 2011;25: 27-36.

Harreby M, Nygaard B, Jessen T, Larsen E, Storr-Paulsen A, Lindahl A, Fisker I, Laegaard E. Risk factors for low back pain in a cohort of 1389 Danish school children: An epidemiological study. European Spine Journal 1999;8: 444-450.

Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. Behaviour Research and Therapy 2006;44: 1-25.

Hechler T, Martin A, Blankenburg M, Schroeder S, Kosfelder J, Hölscher L, Denecke H, Zernikow B. Specialized multimodal outpatient treatment for children with chronic pain: Treatment pathways and long-term outcome. European Journal of Pain 2011;15: 976-984.

Hechler T, Ruhe AK, Schmidt P, Hirsch J, Wager J, Dobe M, Krummenauer F, Zernikow B. Inpatient-based intensive interdisciplinary pain treatment for highly impaired children with severe chronic pain: Randomized controlled trial of efficacy and economic effects. Pain 2014a;155: 118-128.

Hechler T, Wager J, Zernikow B. Chronic pain treatment in children and adolescents: Less is good, more is sometimes better. BMC Pediatrics 2014b;14: 262.

Henderson WA, Shankar R, Taylor TJ, Del Valle-Pinero AY, Kleiner DE, Kim KH, Youssef NN. Inverse relationship of interleukin-6 and mast cells in children with inflammatory and non-inflammatory abdominal pain phenotypes. World journal of gastrointestinal pathophysiology 2012;3: 102-108.

Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Manniche C, Sci M. The course of low back pain from adolescence to adulthood: Eight-year follow-up of 9600 twins. Spine 2006;31: 468-472.

Hirschfeld G, Hechler T, Dobe M, Wager J, von Lützau P, Blankenburg M, Kosfelder J, Zernikow B. Maintaining lasting improvements: One-year follow-up of children with severe chronic pain undergoing multimodal inpatient treatment. Journal of Pediatric Psychology 2013;38: 224-236.

Hirschfeld G, Wager J, Zernikow B. Predictors of health care utilization in young children with recurrent pain: A population-based study. PeerJ PrePrints 2014;2: e618v611.

Hjern A, Alfven G, Östberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. Acta Paediatrica 2008;97: 112-117.

Hoffman HG, Chambers GT, Meyer III WJ, Arceneaux LL, Russell WJ, Seibel EJ, Richards TL, Sharar SR, Patterson DR. Virtual reality as an adjunctive non-pharmacologic analgesic for acute burn pain during medical procedures. Annals of Behavioral Medicine 2011;41: 183-191.

Hoffman I, Vos R, Tack J. Assessment of gastric sensorimotor function in paediatric patients with unexplained dyspeptic symptoms and poor weight gain. Neurogastroenterology and Motility 2007;19: 173-179.

Hoffmann J and Recober A. Migraine and triggers: Post hoc ergo propter hoc? Current pain and headache reports 2013;17: 1-7.

Hourigan SE, Goodman KL, Southam-Gerow MA. Discrepancies in parents' and children's reports of child emotion regulation. Journal of Experimental Child Psychology 2011;110: 198-212.

Hoving MA, van Raak EPM, Spincemaille GHJJ, Palmans LJ, Becher JG, Vles JSH. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: A randomised controlled trial. European Journal of Paediatric Neurology 2009;13: 240-246.

Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, MacArthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;23: CD003017.

Huertas-Ceballos A, MacArthur C, Logan S. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;21: CD003019.

Huguet A and Miró J. The severity of chronic paediatric pain: An epidemiological study. Journal of Pain 2008;9: 226-236.

Indo Y. Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical Autonomic Research 2002;12: I20-I32.

International Headache Society I. IHS Classification ICHD-II. 2008; Available from: http://www.ihs-klassifikation.de.

International Headache Society I. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33: 629-808.

Jokovic A, Locker D, Guyatt G. How well do parents know their children? Implications for proxy reporting of child health-related quality of life. Quality of Life Research 2004;13: 1297-1307.

Kaczynski KJ, Simons LE, Claar RE. Anxiety, coping, and disability: A test of mediation in a pediatric chronic pain sample. Journal of Pediatric Psychology 2011;36: 932-941.

Kaminski A, Kamper A, Thaler K, Chapman A, Gartlehner G. Antidepressants for the treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;7: CD008013.

Kaminsky L, Robertson M, Dewey D. Psychological correlates of depression in children with recurrent abdominal pain. Journal of Pediatric Psychology 2006;31: 956-966.

Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB. Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. The Journal of Rheumatology 2005;32: 1594-1602.

Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, Bean J, Powers SW, Graham TB, Passo MH, Schikler KN, Hashkes PJ, Spalding S. Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: A multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis & Rheumatism 2012;64: 297-305.

Katz J, Clarke H, Seltzer Ze. Preventive analgesia: Quo vadimus? Anesthesia & Analgesia 2011;113: 1242-1253.

Keijsers L, Branje SJT, Frijns T, Finkenauer C, Meeus W. Gender differences in keeping secrets from parents in adolescence. Developmental Psychology 2010;46: 293-298.

King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, MacDonald AJ. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. Pain 2011;152: 2729-2738.

Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: Unproven efficacy and neglected safety? Journal of Pain Research 2013;6: 513-529.

Kröner-Herwig B and Denecke H. Cognitive-behavioral therapy of pediatric headache: Are there differences in efficacy between a therapist-administered group training and a self-help format? Journal of Psychosomatic Research 2002;53: 1107-1114.

Kröner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in German children and adolescents: A population-based epidemiological study. Cephalalgia 2007;27: 519-527.

Lampe A, Doering S, Rumpold G, Solder E, Krismer M, Kantner-Rumplmair W, Schubert C, Sollner W. Chronic pain syndromes and their relation to childhood abuse and stressful life events. Journal of Psychosomatic Research 2003;54: 361-367.

Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: Diagnosis and treatment. American Family Physician 2007;76: 1323-1330.

Larsson B and Sund AM. One-year incidence, course, and outcome predictors of frequent headaches among early adolescents. Headache 2005;45: 684-691.

Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded. A salience detection system for the body. Progress in Neurobiology 2011;93: 111-124.

Lenz F, Gracely R, Zirh A, Romanoski A, Dougherty P.The sensory-limbic model of pain memory: Connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. Pain Forum: Elsevier; 1997; 22-31.

Leo RJ, Srinivasan SP, Parekh S. The role of the mental health practioner in the assessment and treatment of child and adolescent chronic pain. Child and Adolescent Mental Health 2011;16: 2-8.

Levy RL, Langer SL, Walker LS, Romano JM, Christie DL, Youssef N, DuPen MM, Feld AD, Ballard SA, Welsh EM. Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. The American Journal of Gastroenterology 2010;105: 946-956.

Lieb R, Mastaler M, Wittchen HU. Gibt es somatoforme Störungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen? Erste epidemiologische Befunde der Untersuchung einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. Verhaltenstherapie 1998;8: 81-93.

Linnman C, Becerra L, Lebel A, Berde C, Grant PE, Borsook D. Transient and persistent pain induced connectivity alterations in pediatric complex regional pain syndrome. PloS one 2013;8: e57205.

Lisman-van Leeuwen Y, Spee LAA, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SMA, Berger MY. Prognosis of abdominal pain in children in primary care: A prospective cohort study. The Annals of Family Medicine 2013;11: 238-244.

Loeser JD and Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. Pain 2008;137: 473-477.

Logan DE, Carpino EA, Chiang G, Condon M, Firn E, Gaughan VJ, Hogan M, Leslie DS, Olson K, Sager S. A day-hospital approach to treatment of pediatric complex regional pain syndrome: Initial functional outcomes. The Clinical Journal of Pain 2012;28: 766-774.

Logan DE, Catanese SP, Coakley RM, Scharff L. Chronic pain in the classroom: Teachers' attributions about the causes of chronic pain. The Journal of School Health 2007;77: 248-256.

Logan DE, Sieberg CB, Conroy C, Smith K, Odell S, Sethna N. Changes in Sleep Habits in Adolescents During Intensive Interdisciplinary Pediatric Pain Rehabilitation. Journal of youth and adolescence 2014;Epub ahead of print.

Logan DE and Simons LE. Development of a group intervention to improve school functioning in adolescents with chronic pain and depressive symptoms: A study of feasibility and preliminary efficacy. Journal of Pediatric Psychology 2010;35: 823-836.

Logan DE, Simons LE, Carpino EA. Too sick for school? Parent influences on school functioning among children with chronic pain. Pain 2011;153: 437-443.

Logan DE, Simsons LE, Stein MJ, Chastain L. School impairment in adolescents with chronic pain. Journal of Pain 2008;9: 407-416.

Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. Neurogastroenterology and Motility 2010;22: 7-18.

Luntamo T, Sourander A, Santalahti P, Aromaa M, Helenius H. Prevalence changes of pain, sleep problems and fatigue among 8-year-old children: Years 1989, 1999, and 2005. Journal of Pediatric Psychology 2012;37: 307-318.

Lynch-Jordan AM, Sil S, Peugh J, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Goldschneider KR. Differential changes in functional disability and pain intensity over the course of psychological treatment for children with chronic pain. Pain 2014;155: 1955-1961.

MacDonald G and Leary MR. Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. Psychological Bulletin 2005;131: 202-223.

Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merkey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculosketal pain. Pain 1994;56: 289-297.

Maynard CS, Amari A, Wieczorek B, Christensen JR, Slifer KJ. Interdisciplinary behavioral rehabilitation of pediatric pain-associated disability: Retrospective review of an inpatient treatment protocol. Journal of Pediatric Psychology 2009;35: 128-137.

McCluskey G, O'Kane E, Hann D, Weekes J, Rooney M. Hypermobility and musculoskeletal pain in children: A systematic review. Scandinavian Journal of Rheumatology 2012;41: 329-338.

McGrath PJ, Walco GA, Turk DC, Dworkin RH, Brown MT, Davidson K, Eccleston C, Finley AG, Goldschneider K, Haverkos L, Hertz S, Ljungman G, Palermo T, Rappaport BA, Rhodes T, Schechter N, Scott J, Sethna NF, Svensson OK, Stinson J, von Baeyer CL, Walker L, Weisman S, White RE, Zajicek A, Zeltzer L. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. Journal of Pain 2008;9: 771-783.

Merlijn VP, Hunfeld JAM, van der Wouden JC, Hazebroek-Kampschreur AA, Koes B, Passchier J. Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents. Pain 2003;101: 33-43.

Merskey H and Bogduk N. Classification of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle, WA: IASP Press. 1994.

Metsähonkala L, Sillanpaa M, Tuominen J. Use of health care services in childhood migraine. Headache 1996;36: 423-428.

Mikkelsson M, El-Metwally A, Kautiainen H, Auvinen A, Macfarlane G, Salminen J. Onset, prognosis and risk factors for widespread pain in schoolchildren: A prospective 4-year follow-up study. Pain 2008;138: 681-687.

Miró J. A one-year longitudinal study of chronic pain in children and adolescents. The Journal of Pain 2009;10: S5.

Miró J, Castarlenas E, Huguet A. Evidence for the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain. European Journal of Pain 2009;13: 1089-1095.

Miró J, Huguet A, Nieto R. Predictive factors of chronic pediatric pain and disability: A Delphi Poll. Journal of Pain 2007;8: 774-792.

Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12: CD008242.

Mulvaney S, Lambert EW, Garber J, Walker LS. Trajectories of symptoms and impairment for pediatric patients with functional abdominal pain: A 5-year longitduinal study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2006;45: 737-744.

Noel M, Chambers CT, McGrath PJ, Klein RM, Stewart SH. The role of state anxiety in children's memories for pain. Journal of Pediatric Psychology 2012;37: 567-579.

Noseda R and Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain 2013;154: S44-S53.

Noto Y, Kudo M, Hirota K. Back massage therapy promotes psychological relaxation and an increase in salivary chromogranin A release. Journal of anesthesia 2010;24: 955-958.

Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatrica 2002;91: 45-50.

Ornstein PA, Manning EL, Pelphrey KA. Children's memory for pain. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics 1999;20: 262-277.

Özge A, Şaşmaz T, Buğdaycı R, Cakmak S, Kurt A, Kaleağası S, Siva A. The prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. European Journal of Neurology 2013;20: 95-101.

Palermo TM. Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: A critical review of the literature. Journal of Development and Behavioral Pediatrics 2000;21: 58-69.

Palermo TM and Chambers CT. Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: An integrative approach. Pain 2005;119: 1-4.

Palermo TM, Wilson AC, Peters M, Lewandowski A, Somhegyi H. Randomized controlled trial of an internet-delivered family cognitive-behavioral therapy intervention for children and adolescents with chronic pain. Pain 2009;146: 205-213.

Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: Child and parent perception. British Journal of Haematology 2005;130: 437-444.

Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JAM, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LWA, Passchier J, van der Wouden JC. Pain in children and adolescents: A common experience. Pain 2000;87: 51-58.

Perquin CW, Hunfeld JA, Hazebroek-Kampschreur AA, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, Koes BW, van der Wouden JC. Insights in the use of health care services in chronic benign pain in childhood and adolescence. Pain 2001;94: 205-213.

Perquin CW, Hunfeld JA, Hazebroek-Kampschreur AA, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, Koes BW, van der Wouden JC. The natural course of chronic benign pain in childhood and adolescence: A two-year population-based follow-up study. European Journal of Pain 2003;7: 551-559.

Petersen S, Brulin C, Bergström E. Recurrent pain symptoms in young schoolchildren are often multiple. Pain 2006;121: 145-150.

Peterson C and Noel M. 'I Was Just Screeching!': Comparing child and parent derived measures of distress. Stress and Health 2012;28: 279-288.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. The Journal of Rheumatology 2004;31: 390-392.

Pfau DB, Klein T, Putzer D, Pogatzki-Zahn EM, Treede RD, Magerl W. Analysis of hyperalgesia time courses in humans after painful electrical high-frequency stimulation identifies a possible transition from early to late LTP-like pain plasticity. Pain 2011;152: 1532-1539.

Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, Lillo E, Mayer TG. Psychiatric illness and chronic low-back-pain. The mind and the spine - Which goes first? Spine 1993;18: 66-71.

Putkonen L, Yao CK, Gibson PR. Fructose malabsorption syndrome. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2013;16: 473-477.

Rahn EJ, Guzman-Karlsson MC, David Sweatt J. Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning: Implications for pain and memory. Neurobiology of learning and memory 2013;105: 133-150.

Rauch F and Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. The Lancet 2004;363: 1377-1385.

Reinecke H and Sorgatz H. S-3-Leitlinie LONTS: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. Der Schmerz 2009;23: 440-447.

Rocha EM, Marche TA, von Baeyer CL. Anxiety influences children's memory for procedural pain. Pain research & management 2009;14: 233-237.

Rork JF, Berde CB, Goldstein RD. Regional Anesthesia Approaches to Pain Management in Pediatric Palliative Care: A Review of Current Knowledge. Journal of Pain and Symptom Management 2013;46: 859-873.

Roth-Isigkeit A, Thyen U, Raspe HH, Stöven H, Schmucker P. Reports of pain among German children and adolescents: An epidemiological study. Acta Pediatrica 2004;93: 258-263.

Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. Pain 2000;88: 113-118.

Sandkühler J and Gruber-Schoffnegger D. Hyperalgesia by synaptic long-term potentiation (LTP): An update. Current opinion in pharmacology 2012;12: 18-27.

Sandkühler J and Lee J. How to erase memory traces of pain and fear. Trends in neurosciences 2013;36: 343-352.

Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011;52: 166-169.

Saps M, Pensabene L, Di Martino L, Staiano A, Wechsler J, Zheng X, Di Lorenzo C. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. The Journal of Pediatrics 2008;152: 812-816.

Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Di Lorenzo C. Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2009;137: 1261-1269.

Sato AF, Hainsworth KR, Khan KA, Ladwig RJ, Weisman SJ, Davies WH. School absenteeism in pediatric chronic pain: Identifying lessons learned from the general school absenteeism literature. Childrens's Health Care 2007;36: 355-372.

Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, Weidler EM, Qin X, Coarfa C, Milosavljevic A. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011;141: 1782-1791.

Sauro KM and Becker WJ. The stress and migraine interaction. Headache: The Journal of Head and Face Pain 2009;49: 1378-1386.

Schäfer M. Pathophysiologie des Schmerzes. In: Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Springer; 2009; 2-16.

Schaible HG, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: Beyond prostaglandins and cytokines. Arthritis Research and Therapy 2011;13: 210.

Schurman JV, Singh M, Singh V, Neilan N, Friesen CA. Symptoms and subtypes in pediatric functional dyspepsia: Relation to mucosal inflammation and psychological functioning. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010;51: 298-303.

Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. The Journal of Pediatrics 2008;153: 646-650.

Sieberg CB, Huguet A, von Baeyer CL, Seshia SS. Psychological interventions for headache in children and adolescents. The Canadian Journal of Neurological Sciences 2012;39: 26-34.

Sillanpää M and Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. Headache 1996;36: 466-470.

Simons LE, Claar RL, Logan DL. Chronic pain in adolescence: Parental responses, adolescent coping, and their impact on adolescent's pain behaviors. Journal of Pediatric Psychology 2008;33: 894-904.

Simons LE and Kaczynski KJ. The Fear Avoidance Model of Chronic Pain: Examination for pediatric application. Journal of Pain 2012;13: 827-835.

Simons LE, Pielech M, Cappucci S, Lebel A. Fear of pain in pediatric headache. Cephalalgia 2014a;Epub ahead of print.

Simons LE, Pielech M, Erpelding N, Linnman C, Moulton E, Sava S, Lebel A, Serrano P, Sethna N, Berde C. The Responsive Amygdala: Treatment-induced Alterations in Functional Connectivity in Pediatric Complex Regional Pain Syndrome. Pain 2014b;155: 1727-1742.

Sleed M, Eccleston C, Beecham J, Knapp M, Jordan A. The economic impact of chronic pain in adolescence: Methodological considerations and a preliminary costs-of-illness study. Pain 2005;119 183-190.

Smetana JG, Metzger A, Gettman DC, Campione-Barr N. Disclosure and secrecy in adolescent-parent relationships. Child Development 2006;77: 201-217.

Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: A review of statistics from national surveillance studies. Headache 2013;53: 427-436.

Söderbäck M, Coyne I, Harder M. The importance of including both a child perspective and the child's perspective within health care settings to provide truly child-centred care. Journal of Child Health Care 2011;15: 99-106.

Soee AB, Skov L, Kreiner S, Tornoe B, Thomsen LL. Pain sensitivity and pericranial tenderness in children with tension-type headache: A controlled study. Journal of Pain Research 2013;6: 425-434.

Spee LAA, Lisman-van Leeuwen Y, Benninga MA, Bierma-Zeinstra SM, Berger MY. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice. Scandinavian Journal of Primary Health Care 2013;31: 197-202.

Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, Chen E. The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: A population-based approach. Pain 2008;138: 11-21.

Stanton TR, Latimer J, Maher CG, Hancock MJ. How do we define the condition 'recurrent low back pain'? A systematic review. European Spine Journal 2010;19: 533-539.

Statistisches Bundesamt. Bevölkerungspyramide. 2013; Available from: http://www.destatis.de/Bevoelkerungspyramide.

Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. Expert review of neurotherapeutics 2012;12: 577-585.

Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. Pain 2006;125: 143-157.

Stinson JN, Luca NJ, Jibb LA. Assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. Pain Research and Management 2012;17: 391-396.

Stordal K, Nygaard EA, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. Acta Paediatrica 2001;90: 638-642.

Thornton LM, Andersen BL, Schuler TA, Carson WE. A psychological intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: Secondary analysis of a randomized controlled trial. Psychosomatic Medicine 2009;71: 715-724.

Tobias JH, Deere K, Palmer S, Clark EM, Clinch J. Joint hypermobility is a risk factor for musculoskeletal pain during adolescence: Findings of a prospective cohort study. Arthritis & Rheumatism 2013;65: 1107-1115.

Toldo I, De Carlo D, Bolzonella B, Sartori S, Battistella PA. The pharmacological treatment of migraine in children and adolescents: An overview. Expert review of neurotherapeutics 2012;12: 1133-1142.

Toliver-Sokol M, Murray CB, Wilson AC, Lewandowski A, Palermo TM. Patterns and predictors of health service utilization in adolescents with pain: Comparison between a community and a clinical pain sample. Journal of Pain 2011;12: 747-755.

Turk DC. The potential of treatment matching for subgroups of patients with chronic pain. The Clinical Journal of Pain 2005;21: 44-55.

Turk DC and Okifuji A. Assessment of patients' reporting of pain: An integrated perspective. The Lancet 1999;353: 1784-1788.

Twycross A, Voepel-Lewis T, Vincent C, Franck LS, von Baeyer CL. A Debate on the Proposition that Self-Report is the Gold Standard in Assessment of Pediatric Pain Intensity. The Clinical Journal of Pain 2014.

Vachon-Presseau E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J, Albouy G, Plante I, Sullivan MJ, Lupien SJ. The stress model of chronic pain: Evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. Brain 2013;136: 815-827.

van den Bosch GE, Baartmans MGA, Vos P, Dokter J, White T, Tibboel D. Pain insensitivity syndrome misinterpreted as inflicted burns. Pediatrics 2014;133: e1381-e1387.

Van der Veek SM, Derk BH, Benninga MA, De Haan E. Cognitive behavior therapy for pediatric functional abdominal pain: A randomized controlled trial. Pediactrics 2013;132: e1163-e1172.

Van Ginkel R, Voskuijl WP, Benninga MA, Taminiau JAJM, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001;120: 31-38.

Van Tilburg MA and Felix CT. Diet and functional abdominal pain in children and adolescents. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2013;57: 141-148.

Verhoeven K, Goubert L, Jaaniste T, Van Ryckeghem DM, Crombez G. Pain catastrophizing influences the use and the effectiveness of distraction in schoolchildren. European Journal of Pain 2012;16: 256-267.

Verrips GHW, Vogels AGC, Ouden ALd, Paneth N, Verloove-Vanhorick SP. Measuring health-related quality of life in adolescents: Agreement between raters and between methods of administration. Child: Care, Health and Development 2000;26: 457-469.

Vlaeyen JW and Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic muskuloskeletal pain: A state of art. Pain 2000;85: 317-332.

Vlaeyen JW and Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. Pain 2012;153: 1144-1147.

von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity: What we know, where we are headed. Pain Research and Management 2009;14: 39-45.

von Baeyer CL and Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. Pain 2007;127: 140-150.

Wager J, Brehmer H, Hirschfeld G, Zernikow B. Emotional impairment and stressful life events in pediatric Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). Pain Research & Management 2014;in revision.

Wager J, Ruhe A, Hirschfeld G, Wamsler C, Dobe M, Hechler T, Zernikow B. Influence of parental occupation on access to specialised treatment for paediatric chronic pain: A retrospective study. Der Schmerz 2013;27: 305-311.

Walker LS, Baber KF, Garber J, Smith CA. A typology of pain coping strategies in pediatric patients with chronic abdominal pain. Pain 2008;137: 266-275.

Walker LS, Dengler-Crish CM, Rippel S, Bruehl S. Functional abdominal pain in childhood and adolescence increases risk for chronic pain in adulthood. Pain 2010;150: 568-572.

Walker LS, Garber SJ, Van Slyke DA. Development and validation of the Pain Response Inventory for children. Psychological Assessment 1997;9: 392-405.

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: 1798-1806.

Walker SM. Neonatal pain. Pediatric Anesthesia 2014;24: 39-48.

Watson KD, Papageorgiou AC, Jones GT, Taylor S, Symmons DP, Silman AJ, Macfarlane GJ. Low back pain in schoolchildren: Occurrence and characteristics. Pain 2002;97: 87-92.

Wicksell RK, Melin L, Lekander M, Olsson GL. Evaluating the effectiveness of exposure and acceptance strategies to improve functioning and quality of life in longstanding pediatric pain: A randomized controlled trial. Pain 2009;141: 248-257.

Wilder-Smith CH. The balancing act: Endogenous modulation of pain in functional gastrointestinal disorders. GUT 2011;60: 1589-1599.

Williams AC. Facial expression of pain: An evolutionary account. Behaviour Brain and Science 2002;25: 439-455.

Wood RL, Maclean L, Pallister I. Psychological factors contributing to perceptions pain intensity after acute orthopaedic injury. Injury 2011;42: 1214-1218.

Woolf C and Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. Science 2000;288: 1765-1769.

Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152: S2-S15.

World Health Organisation W. International Classification of diseases (10th Rev. ed.). Geneva. 1992.

World Health Organisation W. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva. 2012.

Yan N, Cao B, Xu J, Hao C, Zhang X, Li Y. Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex mediates the affective component of visceral pain memory in rats. Neurobiology of Learning and Memory 2012;97: 156-164.

Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. Pain 2012;153: 1193-1198.

Zernikow B, Dobe M, Hirschfeld G, Blankenburg M, Reuther M, Maier C. Bitte nicht noch mehr verletzen! - Plädoyer gegen eine invasive Schmerztherapie bei Kindern mit komplex regionalem Schmerzsyndrom (CRPS). Der Schmerz 2012a;26: 389-395.

Zernikow B, Dobe M, Hirschfeld G, Blankenburg M, Reuther M, Maier C. Please don't hurt me! A plea against invasive procedures in children and adolescents with complex regional pain syndrome (CRPS). Der Schmerz 2012b;26: 389-395.

Zernikow B and Michel E. Schmerztherapie in der Allgemeinpädiatrie. In: Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.Heidelberg: Springer; 2009; 213-226.

Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder - Results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. European Journal of Pain 2006;10: 587-595.

Zernikow B, Wager J, Brehmer H, Hirschfeld G, Maier C. Invasive treatments for pediatric complex pain syndrome - A systematic review. Anesthesiology 2014;accepted for publication.

Zernikow B, Wager J, Hechler T, Hasan C, Rohr U, Dobe M, Meyer A, Hübner-Möhler B, Wamsler C, Blankenburg M. Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: A 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. BMC Pediatrics 2012c;12: 1-12.