

Schmerz 2013 · 27:456–466  
 DOI 10.1007/s00482-013-1361-7  
 Online publiziert: 13. September 2013  
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg -  
 all rights reserved 2013

M. Schopper · J. Fleckenstein · D. Irnich

Interdisziplinäre Schmerzzambulanz, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München,  
 Campus Innenstadt, München

# Geschlechtsspezifische Aspekte bei akuten und chronischen Schmerzen

## Implikationen für Diagnose und Therapie

### Hintergrund

„The pain field has moved on from debating whether sex differences in pain exist, to recognizing the importance of these differences“ [33]. Dieses Zitat ist einem Consensus-Report entnommen, der 2007 in *Pain* veröffentlicht wurde. In der klinischen Medizin ist schon lange bekannt, dass Prävalenzen bei verschiedenen Erkrankungen nicht geschlechtsneutral verteilt sind. Diesen Beobachtungen wird meist das biologische Geschlecht xx oder xy zugrunde gelegt. Bei Schmerzerkrankungen werden allerdings oft auch unterschiedliche „Empfindlichkeiten“ zitiert. Beruhen die klinisch beobachteten Unterschiede in der Schmerztherapie auf unterschiedlichem Rollenverhalten oder doch auf „handfesten“ biologischen Tatsachen?

► **Gender refers to the socially constructed roles, behaviours, activities and attributes that a particular society considers appropriate for men and women. <http://www.who.int>**

Der Unterschied zwischen Männern und Frauen wurde in der modernen Medizin bedingt durch soziokulturelle Einflüsse aber auch wegen intrinsischer Faktoren lange Zeit wenig beachtet. Bis vor einigen Jahren nahmen Frauen z. B. an klinischen Medikamentenstudien kaum teil. Dies hatte seine Ursache in der schlechteren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bedingt durch den wechselnden Hor-

monstatus bei Frauen, aber auch in der Sorge vor potentieller Embryotoxizität. Als Folge der unglücklichen Erfahrungen mit Thalidomid hatte die „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA 1977 empfohlen, Frauen im gebärfähigen Alter von Arzneimittelstudien auszuschließen. Erst nachdem bei der Therapie von AIDS zunehmend auffiel, dass junge Frauen über wesentlich mehr Nebenwirkungen als Männer klagten, rückten mögliche Unterschiede in der Medikamentenwirkung und beim Auftreten unerwünschter Wirkungen ins Blickfeld.

Seit 1993 spricht sich die FDA nun in ihren Richtlinien dafür aus, neue Substanzen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Rasse zu untersuchen (<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Womens-HealthResearch/ncm131731.htm>). Tatsächlich hatten von 10 Medikamenten, die in den USA zwischen 01.01.1997 und 31.12.2000 wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden, 8 ein größeres Risiko für Frauen aufgewiesen. Vier davon waren Frauen allerdings häufiger verordnet worden [39]. In Deutschland wurde 2004 im Arzneimittelgesetz verankert, dass die vorgelegten Unterlagen zur klinischen Prüfung auch geeignet sein müssen, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen“ [12].

Auch in anderen Forschungsgebieten wurde in vielen Publikationen kei-

ne Angaben über das Geschlecht der untersuchten Teilnehmer gemacht. 1992 wurde dieser Umstand erstmals explizit wahrgenommen. Berkley [8] berichtet, dass bei etwa 100 Veröffentlichungen in angesehenen neurowissenschaftlichen Fachzeitschriften aus knapp der Hälfte nicht hervorging, ob männliche oder weibliche Probanden bzw. Versuchstiere untersucht worden waren. Vorausgegangen war eine Arbeit im *New England Journal of Medicine*, die sich mit der Tatsache auseinandersetzte, dass bei Männern sehr viel mehr Koronarangiographien als bei Frauen durchgeführt wurden [6]. In der Folge gab es Anfang der 1990er, ausgehend von der Herz-Kreislauf- und sehr bald auch der Schmerzforschung, eine Reihe von Untersuchungen, die sich der Frage widmeten, ob es Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt, oder ob es sich nur um unterschiedliches Rollenverhalten handelt [95]. Diese Frage ist berechtigt, denn die Begriffe „gender“, „gender medicine“ und „gender studies“ beziehen sich ganz explizit nicht nur auf das biologische Geschlecht (englisch: sex), also x- und y-Chromosomen, sondern auf die Gesamtheit der Faktoren, die zu einem weiblichen oder männlichen Selbstverständnis führen (<http://www.who.int/topics/gender/en>). Im Deutschen fehlt die sprachliche Unterscheidung zwischen „sex“ und

Einige Textpassagen wurden in eigenen Vorarbeiten bereits publiziert [87, 88].

**Tab. 1** Unterschiede bei chronischen Schmerzerkrankungen. (Mod. nach Greenspan et al. [32])

| Prävalenz größer bei Frauen                     | Prävalenz größer bei Männern | Prävalenz gleich            |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Chronischer Spannungskopfschmerz                | Clusterkopfschmerz           | Akuter Spannungskopfschmerz |
| Migräne mit Aura                                | Migräne ohne Aura            | Akuter Herpes Zoster        |
| Kraniomandibuläre Dysfunktion                   | Post-Zoster-Neuralgie        |                             |
| Sympathische Reflexdystrophie (CRPS)            | Spondylitis ankylosans       |                             |
| Fibromyalgiesyndrom                             |                              |                             |
| Reizdarmsyndrom                                 |                              |                             |
| Rheumatoide Arthritis                           |                              |                             |
| Chronische Schmerzen nach operativen Eingriffen |                              |                             |

„gender“. Der Begriff Geschlecht wird für beide englischen Begriffe gleichermaßen verwendet.

➤ **„Gender medicine“, zu deutsch „Gendermedizin“, befasst sich sowohl mit „Sex-“ als auch mit „Genderunterschieden“.**

Auf dieser Grundlage wurden die Bemühungen um die Thematik intensiviert. 1996 kam es zur Formierung einer „Special Interest Group (SIG) Sex, Gender and Pain“ der „International Association for the Study of Pain“ (IASP). Ein Jahr später folgte die „Anschubfinanzierung“ durch einen Aufruf des „National Institut of Health“, das 1998 auch Gastgeber einer ersten großen wissenschaftliche Konferenz war. Diese weckte erstmals auch breites Interesse der nichtwissenschaftlichen Medien.

Trotzdem bleibt es weiter schwierig, geschlechtsspezifische Unterschiede zu objektivieren. In der tierexperimentellen Forschung werden häufig aus technischen Gründen (z. B. Größe, Aufzucht) männliche Tiere bevorzugt und bei klinischen Studien steigt der Aufwand enorm, wenn zur exakten Detektion von Unterschieden der weibliche Zyklus mit erfasst werden soll.

Heute ist es Ziel der Gendermedizin, einen Beitrag zur individuellen Therapieanpassung und damit optimierten klinischen Versorgung zu leisten. Zu diesem Zweck ist es nötig, den „Genderbias“ in Forschung und klinischer Arbeit wahrzunehmen und zu analysieren, um geschlechtsspezifische Unterschiede erken-

nen und auf ihre klinische Relevanz hin prüfen zu können.

Dieser Artikel wurde auf der Grundlage von mehreren eigenen Vorarbeiten erstellt. In diesem Artikel werden die für die Schmerztherapie relevanten Aspekte aus den Vorarbeiten zusammengefasst und durch wesentliche neue Ergebnisse ergänzt. Bei der Recherche wurden zunächst die am höchsten gelisteten systematischen Reviews durchgearbeitet. Darauf folgte eine Schneeballrecherche. Hierzu wurden Medline-Suchen mit den Schlagwörtern „gender differences“ and (...) zu den einzelnen Themen (z. B. „acute pain“, „depression“ oder auch „morphine“, „gabapentin“ etc.) durchgeführt.

## Akuter Schmerz

Abgesehen von weithin bekannten Symptomminderungen beim akuten Koronarsyndrom [56] finden sich in der Literatur wenige Studien, die Unterschiede bei akuten Schmerzzuständen beschreiben. Kürzlich untersuchten Knox et al. [50] die rassebezogenen Inzidenzen von akutem Rückenschmerz bei Angehörigen der US-Streitkräfte. Bei Durchsicht der Akten von über 400.000 erkrankten Patienten zeigte sich, dass bei allen Ethnien Frauen häufiger betroffen waren. Ebenfalls aktuell ist eine Untersuchung von Ruau et al. [81], die die elektronischen Krankenakten von über 11.000 ambulanten und stationären Patienten einer Klinik mit Hinblick auf die dokumentierten Schmerzstärken, analysierte. Weibliche Patientinnen hatten auch bei akuten Zuständen wie Verletzungen, akuter Hepatitis oder Sinusitis im Ver-

gleich zu männlichen signifikant höheren Schmerzintensitäten angegeben.

Die Studien zu postoperativen Schmerzen zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Die Autoren eines ausführlichen Reviews kommen zu dem Schluss, dass Frauen in größerem Maß zu postoperativen Schmerzen neigen als Männer [25]. Schnabel et al. [85] untersuchten geschlechtsspezifische Unterschiede beim Gebrauch von patientenkontrollierter Epiduralanalgesie („patient controlled epidural analgesia“, PCEA) und fanden ebenfalls signifikant höhere Schmerzstärken bei Frauen, die sie aber aufgrund der geringen absoluten Unterschiede als klinisch nicht relevant werteten. Der absolute Analgesiegebrauch via Periduralkatheter war bei weiblichen Patienten niedriger als bei männlichen. Wurde der Analgetikaverbrauch auf das Gewicht bezogen, war das Gegenteil der Fall. Die Raten unerwünschter Wirkungen waren in dieser Studie bei den Frauen höher: Sie zeigten öfter motorische Blockaden, sowie Übelkeit und Erbrechen, so dass die Autoren vorschlugen, die Zugabe von Opioiden zur Periduralanalgesie abhängig vom Risikoprofil für postoperative Übelkeit und Erbrechen („postoperative nausea and vomiting“, PONV) zu machen.

Zusammenfassend besteht Bedarf an weiteren Studien und retrospektiven Auswertungen. So ist die Anzahl der Studien – trotz repräsentabler Fallzahlen und ausgewählter Methodik – noch zu gering, so dass unseres Wissens keine konfirmatorischen Metaanalysen für die beobachteten Effekte vorliegen.

## Chronischer Schmerz

Entgegen älteren Untersuchungen fand eine aktuelle populationsbasierte Studie aus Irland keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der Prävalenz chronischer Schmerzen [75]. Frauen berichten aber häufig über höhere Schmerzstärken und sind bei vielen spezifischen Schmerzerkrankungen wie z. B. dem „complex regional pain syndrom“ (CRPS), dem Fibromyalgiesyndrom oder der rheumatoiden Arthritis in der Gesamtpopulation bzw. in schmerztherapeutischen Einrichtungen überrepräsentiert [32]. Diese Beobachtung ist möglicherweise auch

auf häufigere Diagnosestellung zurückzuführen (s. Genderbias). Ein Beispiel mit höherer Prävalenz bei Männern ist der Clusterkopfschmerz. Bei Tumorschmerzen sind die Ergebnisse nicht konsistent. Zwei Studien berichten von fehlenden geschlechtsspezifischen Unterschieden [25, 57]. Eine retrospektive Untersuchung von über 3000 ambulant betreuten Palliativpatienten fand signifikant höhere Schmerzintensitäten bei Frauen [19]. Einen Überblick gibt **Tab. 1**.

Analog dazu zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede im Altersverlauf. Als Neugeborene reagieren Mädchen stärker auf definierte Schmerzreize (Kapillarblutgewinnung) als Jungen [34]. Bei Kopf- und Rückenschmerzen werden geschlechtsspezifische Unterschiede erst mit der Pubertät auffällig; Mädchen sind häufiger betroffen [24, 80]. Nicht überraschend ist, dass sich die Prävalenzen spezifischer Schmerzkrankungen auch in der Menopause verändern. Eine Migräne z. B. nimmt in den meisten Fällen während der weiblichen Menopause, aber auch mit zunehmendem Alter bei den Männern ab [52, 83]. Chronische Schmerzen insgesamt nehmen bei beiden Geschlechtern mit Beginn der siebten Lebensdekade ab [29].

Die Entwicklung chronischer Schmerzen nach Operationen ist ein häufiges Phänomen. Die Inzidenzen liegen je nach Untersuchung zwischen 10 und 90% [86]. Neben Faktoren wie der Art der Operation, Schmerzstärke in den Tagen nach der Operation und psychosoziale Einflüsse, stellen sowohl das weibliche Geschlecht als auch vorbestehende chronische Schmerzen Risikofaktoren dar [86]. Frauen sind somit häufig mit mehreren Risikofaktoren belastet.

## Physiologische Unterschiede

### Hormone

Die Steroidhormone Östrogen, Progesteron und Testosteron wirken *bei beiden Geschlechtern* und werden nicht nur in den Gonaden, sondern auch in anderen Geweben, z. B. im Gehirn synthetisiert. Sie wirken u. a. modulierend im zentralen und peripheren Nervensystem, auf das Gerinnungssystem, an Ionenkanälen, am Myo-

Schmerz 2013 · 27:456–466 DOI 10.1007/s00482-013-1361-7

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2013

M. Schopper · J. Fleckenstein · D. Irnich

## Geschlechtsspezifische Aspekte bei akuten und chronischen Schmerzen. Implikationen für Diagnose und Therapie

### Zusammenfassung

Geschlechtsspezifische Unterschiede können einen relevanten Einfluss auf Auftreten und Behandlungsergebnisse bei akuten und chronischen Schmerzen haben. Männliche und weibliche Patienten sind unterschiedlich häufig von spezifischen Schmerzkrankungen betroffen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und in genetischen Faktoren, hormonellen Effekten und anderen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten zu finden. Unterschiedliche Prävalenzen für psychische Komorbiditäten (z. B. Depressive Störungen) und psychosoziale Faktoren, wie Rollenverhalten oder Strategien zum Umgang mit Schmerzen spielen eine wichtige Rolle. Au-

ßerdem wurden Unterschiede bei erwünschten und unerwünschten Medikamentenwirkung, sowie bei nichtmedikamentösen Therapieverfahren nachgewiesen. In Zeiten individualisierter Medizin ist es sinnvoll, die Einflüsse von Geschlecht, Alter und Ethnie weiter zu untersuchen. In diesem Beitrag werden die bisher bekannten Unterschiede vorgestellt und mögliche Ursachen diskutiert.

### Schlüsselwörter

Gender · Behandlungserfolg · Medikamentöse Therapie · Komplementärmedizin · Sexualhormone

## Gender differences in acute and chronic pain conditions. Implications for diagnosis and therapy

### Abstract

Gender differences can influence incidence and outcome of acute and chronic pain conditions. The reasons are to be found in genetic factors, hormonal effects and differences in anatomy and physiology. Furthermore differences relating to psychiatric comorbidities (i.e. depression) and psychosocial factors (roles, coping strategies) have been demonstrated. Men and women differ in the response to drugs and other treatments. They are differently affected by side effects of

drugs. There is a gender bias in diagnosis and therapy. There is a need to study the influence of gender, age and race in order to optimize treatment towards a more individualized therapy. This article highlights already identified differences.

### Keywords

Gender · Outcome · Drug therapy · Complementary medicine · Steroid hormones

kard, an Gefäßen und auf das Immunsystem [9, 30]. Die hormonellen Effekte sind durch den weiblichen Zyklus oder auch durch Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien Schwankungen unterworfen. So kann klinisch beobachtet werden, dass sich viele chronische Schmerzzustände [Migräne, kranioandibuläre Dysfunktion (CMD), Rückenschmerz] prämenstruell, also bei hohen Östrogenspiegeln, verschlechtern.

Einzelne kleine Studien konnten zeigen, dass das Risiko für CMD durch Hormonersatztherapien oder Einnahme von Kontrazeptiva steigt. Allerdings gibt es auch gegensätzliche klinische Beobachtungen: Gegen Ende der Schwangerschaft steigen mit zunehmenden Östrogenspiegeln die Schmerzschwellen und Migrä-

ne oder CMD bessern sich. Gründe hierfür liegen in den mannigfaltigen Wirkungen der Sexualhormone z. B. auf Entzündungsprozesse oder zerebrale Mechanismen (s. unten). Androgene wurden, obwohl auch durch sie Einflüsse z. B. auf Entzündungsreaktionen bekannt sind, bisher sehr wenig untersucht [25]. Insgesamt sind die Ergebnisse von Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss der Sexualhormone auf die Schmerzwahrnehmung beschäftigen aber, auch aufgrund methodischer Schwierigkeiten, nicht konsistent.

## Körperzusammensetzung

Männer haben einen niedrigeren Körperfett- und einen höheren Körperwasseran-

**Tab. 2** Cytochrom P450 (CYP) Enzyme. (Mod. nach Pleym et al. [69] und Soldin et al. [91])

| Enzym    | Substrat  | Aktivität |
|----------|---|-----------|
| CYP 1A   | Clomipramin, Paracetamol, Ropivacain  | M > F     |
| CYP 2C9  | Ibuprofen   | M = F     |
| CYP 2C19 | Celecoxib, Citalopram, Omeprazol  | M = F     |
| CYP2D6   | Codein, Desipramin, Haloperidol, Oxycodon, Testosteron, Tramadol                            | M ≤ F     |
| CYP 3A   | Alfentanil, Bupivacain, Buprenorphin, Carbamazepin, Estradiol, Fentanyl, Methadon, Lidocain | F > M     |

teil als Frauen. Außerdem variieren der Gesamtwasseranteil und bis zu einem gewissen Grad auch die Elektrolyte im Plasma bei Frauen mit dem weiblichen Zyklus [98].

## Nierenfunktion

Männer haben eine höhere glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Während einige Autoren diesen Effekt auf unterschiedliche Körpergrößen zurückführen [11], berichten andere, dass renaler Blutfluss, GFR, tubuläre Sekretions- und Reabsorptionsraten bei Männern bezogen auf die Körperoberfläche größer als bei Frauen sind [91].

## Leberfunktion

Die meisten schmerztherapeutisch relevanten Medikamente unterliegen einer *hepatischen Metabolisierung*. Die wichtigsten Phase-I-Enzyme gehören zur Cytochrom P450- (CYP-)Superfamilie. Das Verteilungsmuster einiger Enzyme zeigt klare geschlechtsspezifische Unterschiede. CYP3A4, unter dessen Substraten besonders viele Medikamente sind, hat eine 20–30% höhere Aktivität bei Frauen. Die Expression ist nicht sicher auf Geschlechtshormone zurückzuführen; diese können aber z. B. als orale Kontrazeptiva selbst Substrat sein und so das Enzym in seiner Aktivität beeinflussen [69, 91]. Andere wichtige Vertreter dieser Enzymfamilie und ihre Substrate sind in **Tab. 2** dargestellt. Zu beachten ist, dass einige Medikamente, z. B. Tramadol und Codein, durch die Cytochrome erst in einen aktiven oder anderweitig wirksamen Metaboliten umgewandelt werden [20]. Eine erhöhte Abbaurate hat somit nicht zwingend mit einem schnelleren Wirkverlust zu tun, sondern kann auch das Gegenteil bedeuten [42, 74]. Die Expression von Cytochromen unterliegt

zusätzlich unabhängig vom Geschlecht einer hohen interindividuellen Variabilität. Weitere Unterschiede konnten bei verschiedenen Ethnien gezeigt werden [99].

## Immunsystem

Wie fast alle Körperzellen exprimieren auch die meisten *immunkompetenten* Zellen Rezeptoren für Sexualhormone [18], deren Effekte hochkomplex sind und von den jeweiligen Spiegeln abhängen [25]. Östrogene wirken zumeist proinflammatorisch, Androgene und Progesteron hingegen zeigen sich eher immunsupprimierend [21].

## Nervensystem

Männliche und weibliche *Gehirne* unterscheiden sich in Struktur und Funktion. Relevant in der Schmerztherapie ist z. B., dass Progesteron über Wirkung am GABA-Rezeptor hypnotische, anxiolytische und antikonvulsive Effekte hat [11]. Es wirkt im Tiermodell am zerebralen GABA-Rezeptor inhibitorisch über eine direkte Steigerung der Chloridleitfähigkeit [40]. Östrogene hingegen erhöhen die Expression von NMDA-Rezeptoren und neuer synaptischer Verbindungen [27]. Eine Ausschüttung des Hormons kann somit exzitatorisch wirken. Zudem werden durch Östradiole inhibitorisch wirkende GABAerge Interneurone gehemmt [40].

Die zentralen Testosteroneffekte scheinen gemischt zu sein. Das Hormon kann über seine Metabolite sowohl GABAerg als auch über Blockade von NMDA-Rezeptoren antiexzitatorisch wirken. Eine Metabolisierung des Hormons zu Östradiol durch die z. B. im Gehirn und im Fettgewebe ansässige Aromatase steigert wie oben beschrieben die Erregbarkeit [40]. Bereits 1987 beschrieben Casulari et al. [16], dass auch die Anzahl von

zentralen  $\mu$ -Opioidrezeptoren bei weiblichen Ratten abhängig von der Zyklusphase schwankt. Diese tierexperimentellen Ergebnisse lassen sich aber nicht direkt auf den Menschen übertragen.

Untersuchungen mit funktioneller zerebraler Bildgebung geben weiter Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Mehrere Studien wiesen nach, dass bei männlichen und weiblichen Probanden nach Schmerzreizen verschiedene Hirnregionen unterschiedlich aktiviert werden [44]. Eine Untersuchung von Smith et al. [90] konnte mittels Positronenemissionstomographie an gesunden Probanden zeigen, dass sich die Aktivierung des  $\mu$ -Opioidsystems nach definiertem Schmerzreiz in Abhängigkeit vom Östrogenspiegel änderte. Weibliche Probanden mit hohem Östrogenspiegel hatten das gleiche Aktivierungsmuster wie Männer. Dieselben Frauen in einer Phase mit niedrigem Östrogenlevel zeigten weniger Aktivität im endogenen Opioidsystem. Diese Beobachtungen wurden in letzter Zeit durch die Versuche ergänzt, geschlechtsspezifische Unterschiede bei neuronalen Netzwerken nachzuweisen. Ein aktueller Review bestätigt z. B. Unterschiede in der topologischen Organisationsstruktur solcher Netzwerke [31].

Sexualhormone modulieren auch das *periphere Nervensystem* über Östrogenrezeptoren auf primären Afferenzen [25]. Als periphere Progesteronwirkung wird ein gesteigertes Ansprechen peripherer Nerven auf Lokalanästhetika diskutiert [15].

Unterschiede bezüglich *Schmerzschwellen und -toleranzen* wurden intensiv untersucht. Fillingim et al. [25] kamen in ihrem umfassenden Review 2009 zu dem Schluss, dass Frauen unter experimentellen Bedingungen für die meisten Schmerzqualitäten (Hitze, Kälte, Druck, Elektrizität) niedrigere Toleranzen und/oder Schwellenwerte aufweisen. Beim Ischämieschmerz schien hingegen kein Unterschied zu bestehen.

Racine et al. [72] berücksichtigten in ihrer aktuellen Übersicht Untersuchungen aus den Jahren 1998–2008, die sich mit gesunden Probanden beschäftigten. Die Studien wurden systematisch ausgewählt und im Hinblick auf ihre statis-

tische Power bewertet. In dieser umfangreichen Arbeit ergaben sich Widersprüche zu den älteren Reviews: Die niedrigeren Schmerztoleranzen bei Frauen bei Druck, Hitze und Kälteschmerz konnten ebenso wie mangelnde Unterschiede beim Ischämieschmerz bestätigt werden. Die Schmerzschwellen hingegen waren lediglich bei Druckschmerz bei Frauen niedriger als bei Männern. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass weibliche Probanden nicht wie bisher angenommen, generell, sondern v. a. in Bezug auf Schmerztoleranzen sensitiver sind und regen diesbezüglich Forschung mit Patienten an.

Auch die Mechanismen der *Schmerzweiterleitung* und *-verarbeitung* sowie der *endogenen Schmerzmodulation* wurden in den letzten Jahren auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin untersucht. Die anfängliche Euphorie, hier auf schlüssige Erklärungsmodelle für die bekannten klinischen Unterschiede zu stoßen, hat sich wieder gelegt. Fillingim et al. [25] kamen 2009 noch zu dem Schluss, dass die Mechanismen die zeitlichen Summationsvorgängen („temporal summation“) und der „diffuse noxious inhibitory control“ (DNIC) zugrunde liegen, zwischen Männern und Frauen unterschiedlich sein könnten. Racine et al. [73] relativieren diese Ergebnisse in ihrer aktuellen Übersicht; Unterschiede bei zeitlichen Summationsvorgängen könnten demnach auch durch unterschiedliche psychologische Faktoren, wie Angst oder Depression bedingt sein. Die Ausprägung einer Allodynie, bzw. einer sekundärer Hyperalgesie kann aber bei Frauen stärker sein. Eine große Anzahl der in ihrer Übersicht zitierten Studien fand keine Unterschiede in Bezug auf DNIC. Dies wird durch eine nachfolgende Metaanalyse teilweise gestützt [70].

Popescu et al. [70] finden zwar teilweise ausgeprägtere DNIC bei Männern, jedoch hängt dieser Effekt sehr stark vom experimentellen Aufbau und der Messmethode ab. Für die stressinduzierte Analgesie („stress induced analgesia“), z. B. durch Lärm, finden die Autoren bei vergleichsweise wenig Daten, ebenso keine klaren geschlechtsspezifischen Unterschiede. Sie konnten aber Studien identifizieren, die eine größere Reaktivität bei

der Cortisolausschüttung, teilweise verbunden mit höherer Schmerztoleranz bei Männern belegten. Auch hier ist die Datenlage aber noch nicht ausreichend.

## Psychosoziale Faktoren

### Psychische Komorbiditäten

Schmerz kann Hauptsymptom einer depressiven Erkrankung oder auch einer posttraumatischen Belastungsstörung sein. Beide Erkrankungen sind häufiger bei Frauen [100]. Die allgemein verbreitete Annahme, dass psychische Erkrankungen generell häufiger bei Frauen sind, wird von Parker u. Brotchie [67] in ihrem Review relativiert. Sie berichten aber übereinstimmend mit anderen Quellen über höhere Prävalenzen von Dysthymie und „major depression“ bei Frauen.

### Anamnese

Berichte der WHO nennen wiederholt *Gewalt gegen Frauen* als Ursache für chronische Unterbauchschmerzen, posttraumatische Belastungsstörung und Depression (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs239/en>, Stand 3.9.2013). Dies gilt auch für Missbrauchserfahrungen in Kindheit und Jugend. Die Prävalenzraten von sexuellem Missbrauch schwanken stark je nach Veröffentlichung werden jedoch meist höher beim weiblichen Geschlecht angegeben [26]. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Missbrauch bei Kindern und funktionellen Störungen und chronischen Schmerzen im Erwachsenenalter [63].

### Strategien zum Umgang mit Schmerzen

Keogh u. Eccleston [48] berichteten, dass bei Jugendlichen, ähnlich wie bei Männern und Frauen, Unterschiede im Umgang mit Schmerzen bestehen. Sie stellten fest, dass Mädchen von sozialer Interaktion und positiven Aussagen profitierten, jedoch vermehrt zu Katastrophisieren neigten. Jungen hingegen versuchten sich eher von den Schmerzen abzulenken. Interessant ist der Zusammenhang zwischen *Geschlechtsrollenorientierung* und Schmerzerleben. Teuber et al. [94] zeigten, dass Schmerzpatienten beider Ge-

schlechter in signifikant größerem Maße femininen Rollennormen und Eigenschaftswörtern zustimmten, als Kontrollpersonen, die mehr zu traditionell maskulinen Rollennormen und Eigenschaften tendierten.

## Unterschiede beim Behandlungserfolg

### Medikamentöse Therapie

#### Opioide

Am besten untersucht ist in dieser Gruppe Morphin. Die meisten Untersuchungen weisen auf eine höhere Sensitivität bei Frauen hin, die wahrscheinlich pharmakodynamisch und -kinetisch begründet ist. Diese Beobachtung wurde kürzlich durch eine Metaanalyse bestätigt [64]. Frauen sind auch empfindlicher gegenüber unerwünschten Opiatwirkungen wie Übelkeit und Atemdepression [64, 69]. Zu dem in Deutschland gebräuchlicheren Fentanyl gibt es wesentlich weniger Daten. Es gibt Hinweise auf unterschiedliche Pharmakokinetik (s. oben) und -dynamik; die vorhandenen Kenntnisse reichen jedoch gegenwärtig nicht für klinische Empfehlungen aus [69].

Minto et al. [58] untersuchten den Einfluss von Alter und Geschlecht auf das Wirkprofil von Remifentanyl, einem bei Narkosen gebräuchlichen kurzwirksamen Opioid und konnte eine altersabhängige, nicht aber eine geschlechtsabhängige Wirkung zeigen. Oxycodon scheint bei Männern und Frauen gleich zu wirken [77]. Buprenorphin wurde in einer Studie bei Substitutionspatienten auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Die Plasmaspiegel von 20 Männern und 11 Frauen, wohl bedingt durch Verteilungsvolumen und Cytochromausstattung, waren bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern [61]. Zu Hydromorphon konnte keine Untersuchung identifiziert werden, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Patienten befasst. Für Pentazocin wurde, verbunden mit einem Single-nucleotid-Polymorphismus, der bei Frauen das Ansprechen auf  $\kappa$ -Agonisten erhöhen soll, immer wieder eine bessere Wirksamkeit bei Frauen postuliert [59, 64, 86]. Zuletzt konnte in einer

Hier steht eine Anzeige.



klinischen Studie eine bessere Schmerzreduktion bei weiblichen Patientinnen nach zahnmedizinischer Behandlung gezeigt werden [82].

Die Datenlage ist aber auch in Bezug auf diese Substanz nicht ausreichend für Empfehlungen. Tramadol hatte im Tierexperiment eine bessere analgetische Wirkung bei männlichen Mäusen [22]. Am Menschen wurden diese Ergebnisse bisher nicht reproduziert. De Cosmo et al. [23] zeigten, dass Frauen nach Cholezystektomie über höhere Schmerzintensitäten berichteten als Männer, in deren Folge auch ihr Tramadol-Bedarf erhöht war. Für Tilidin konnten keine Studien gefunden werden.

### Nichtopioidanalgetika

Zu Nichtopioidanalgetika sind sehr viel weniger Daten verfügbar. Für Paracetamol konnten wir keine Untersuchung zu unterschiedlicher analgetischer Wirkung identifizieren. Eine Studie untersuchte alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei i. v.-appliziertem Paracetamol und fand signifikant höhere Plasmaspiegel bei Frauen [55]. Möglicherweise ist das ein Grund für die größere Anfälligkeit für unerwünschte Wirkungen (s. unten). Walker et al. [96] berichteten über eine stärkere analgetische Wirkung von Ibuprofen bei Männern unter experimentellen Bedingungen. Eine Metaanalyse fand gleiche analgetische Wirkung unter klinischen Bedingungen [7]. Bezüglich Diclofenac zeigte eine Studie eine schwache positive Korrelation zwischen weiblichem Geschlecht und Wirkung bei Rückenschmerzen. Die Autoren sehen dieses Ergebnis aufgrund einer zu geringen Fallzahl eher kritisch [36]. ASS wurde v. a. im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Eine Langzeitstudie fand, dass bei Primärprävention die Reduktion kardialer Ereignisse durch die Einnahme von ASS bei Frauen im Gegensatz zu Männern nicht signifikant war [76]. Für die Schmerztherapie fehlen entsprechende Untersuchungen.

### Koanalgetika

Ebenso dünn ist die Datenlage bezüglich Koanalgetika. Carbamazepin und Pregabalin wurden unserer Recherche

nach bisher nicht auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerztherapie untersucht. Die pharmakokinetischen Daten von Gabapentin bei gesunden Probanden unterschieden sich nicht bei Männern und Frauen [10]. Dazu passend fanden Dai et al. [22] im Tierexperiment keinen Unterschied bei der analgetischen Wirkung der Substanz.

Antidepressiva weisen pharmakokinetische (Metabolisierung durch Cytochrome) und pharmakodynamische (Beeinflussung der Rezeptoren durch Sexualhormone) Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf [47, 51]. Eine Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit bei Depressionen fand Hinweise für eine bessere Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (TCA) bei Männern im Gegensatz zu prämenopausalen Frauen. Für selektive Serotoninantagonisten (SSRI) gab es gegenteilige Hinweise. Allerdings sind diese Ergebnisse nicht konsistent [47].

### Lokalanästhetika

Zu Lokalanästhetika gibt es noch wenige Veröffentlichungen. Es konnte gezeigt werden, dass Lidocain bei Frauen ein größeres Verteilungsvolumen besitzt [69]. Die Wirkung von Ropivacain wurde kürzlich bei Kaudalblockade im Rahmen anorektaler Eingriffe untersucht. Die minimale Lokalanästhetikakonzentration, gemessen an Erschlaffung des M. sphincter ani und negativem Pinprick-Test, war bei Frauen um 31% höher als bei Männern [54]. Camorcia et al. [15] verglichen Effekte von intrathekalem Bupivacain bei Frauen und Männern bei Eingriffen an der unteren Extremität mit Effekten von intrathekalem Bupivacain bei Schwangeren bei Sectio caesarea. Die Autoren fanden signifikante Unterschiede: Die ED<sub>50</sub> für motorische Blockade war bei Männern am höchsten und für schwangere Frauen am niedrigsten. Zusätzlich zur Pharmakokinetik kommen neben mechanischen (z. B. Druck im Epiduralraum) auch biochemische (z. B. Liquor pH) und hormonelle (s. oben) Ursachen für die unterschiedliche Wirkung von Lokalanästhetika bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien in Betracht [15]. Topisch angewendetes Lidocain zeigte in einer randomi-

sierten placebokontrollierten Studie eine bessere Wirkung auf Druckschmerz bei Männern. Für Capsaicin konnten keine Vergleichsstudien zur analgetischen Wirkung gefunden werden.

### Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Das Risiko eine unerwünschte Arzneimittelreaktion zu erleiden ist bei Frauen generell um etwa 50–75% gegenüber Männern erhöht [74]. Dies betrifft neben den bereits besprochenen substanzspezifischen unerwünschten Wirkungen auch Ereignisse wie Anaphylaxien oder Hautreaktionen [74]. Als Ursachen kommen neben unterschiedlicher und evtl. durch Östrogene beeinflusster Pharmakokinetik und -dynamik auch immunologische Faktoren in Frage [74].

Bereits erwähnt wurde die höhere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber den unerwünschten Wirkungen einer Opioidtherapie (s. oben).

Klinisch wichtig ist die Kenntnis der QT-Zeit verlängernden Medikamente. Dazu gehören in erster Linie Antipsychotika wie Haloperidol und Levomepromazin, die trizyklischen und neuere Antidepressiva wie Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin, aber auch Vertreter anderer Gruppen wie z. B. Methadon. Eine gute Übersicht gibt die Website <http://www.qtdrugs.org> [3]. Interessant aus der Perspektive dieses Artikel ist, dass weibliches Geschlecht ebenso wie Alter >65 Jahre, vorbestehende Herzerkrankung, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, hohe Wirkstoffkonzentration oder Komedikation das Risiko für QTc-Verlängerung und „torsades des pointes“ erhöht [2, 3, 98].

### Periphere und rückenmarknahe Regionalanästhesie

Wir konnten keine Studie identifizieren, die sich explizit mit geschlechtsspezifischen Unterschieden von peripheren Nervenblockaden bei chronischen Schmerzen beschäftigte. Schnabel et al. [85] verglichen Medikamentenverbrauch, Schmerzwerte und Nebenwirkungen bei knapp 15.000 Patienten mit Periduralanästhesie nach großen thorakalen, abdominalen oder Extremitäteneingriffen. Frau-

en und Männer unterschieden sich nicht signifikant in den Schmerzwerten, wohl aber bei Nebenwirkungen und Schmerzmittelverbrauch. Frauen hatten häufiger mit Übelkeit und motorischen Blockaden zu kämpfen als Männer und verbrauchten evtl. deswegen signifikant weniger Medikamente via PCEA.

## Nichtmedikamentöse Therapien

Multimodale Schmerztherapie wurde ebenfalls kürzlich mit Hinblick auf Geschlechterunterschiede untersucht [68]. Die Autoren zeigten an über 400 Patienten, dass Frauen nach einer multimodalen Gruppentherapie eine größere Reduktion ihrer durchschnittlichen Schmerzwerte und eine deutlichere Verbesserung der schmerzbedingten Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens erfuhren. Sie warfen die interessante Frage auf, ob diese Unterschiede auf das gesamte Programm oder einzelne Programminhalte zurückzuführen sind. Eine Untersuchung aus dem Jahr 1993 hatte beispielsweise zeigen können, dass intensive Physiotherapie bei Männern bessere Ergebnisse als bei Frauen erzielt [37].

Das Geschlecht scheint kein Prädiktor für den Therapieerfolg bei Psychotherapien zu sein [78]. Insbesondere bei unipolarer Depression scheint es laut einer Übersicht von Parker et al. [66] keinen geschlechtsspezifischen Unterschied beim Outcome nach kognitiven Verhaltenstherapien („cognitive behavioural therapy“, CBT) oder interpersoneller Psychotherapie (IPT) zu geben.

## Komplementärmedizin und Akupunktur

Der Ruf nach komplementärer Medizin ist insbesondere in der Schmerztherapie sehr häufig. Vor allem weibliche Patientinnen >50 Jahre suchen hier Symptomlinderung [62, 41, 93]. Im Vordergrund stehen dabei die Suche nach allgemeiner Gesundheit, gutem Immunstatus, physischer Kraft und Energie. In einer Umfrage mit über 5000 Teilnehmern in Deutschland aus dem Jahr 2011 konnte gezeigt werden, dass Frauen insbesondere Akupunktur und Chinesische Medizin, aber auch Homöopathie, Osteopathie und

Phytotherapie häufiger nutzen als Männer [13].

Eine Studie aus Taiwan zeigte, dass Frauen komplementäre Verfahren nicht nur häufiger, sondern auch regelmäßiger anwenden [89]. Shih et al. [89] zeigten in ihrer Arbeit, dass Frauen und Männer Komplementärmedizin gleichermaßen bei muskuloskelettalen Störungen nutzen. In einer Umfrage unter Krebspatienten stuften beide Geschlechter ihren Gesundheitsstatus nach zusätzlicher komplementärmedizinischer Behandlung besser ein. Frauen nahmen diese Therapien häufiger wahr [28]. Große klinische Übersichtsarbeiten zu geschlechterabhängigen Effekten fehlen hingegen. Qiu et al. [71] haben in einer bemerkenswerten funktionellen Studie zeigen können, dass durch manuelle Akupunktur bei Frauen eine extensivere Deaktivierung des Bewusstseinsnetzwerks („default mode network“) stattfindet als bei Männern. Darunter versteht man eine Gruppe von Gehirnregionen, die beim Nichtstun aktiv werden und beim Lösen von Aufgaben deaktiviert werden.

## Placeboeffekte (behandlungsabhängige unspezifische Effekte)

Placeboeffekte spielen in der Medizin eine große Rolle und wurden in den letzten Jahren zunehmend als eigenständige Einflussgröße wahrgenommen und auf ihre Wirkstärken hin untersucht. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren bisher nur eingeschränkt Thema von Studien. Eine interessante Arbeit aus dem Jahr 1975 konnte zeigen, dass insbesondere männliche Probanden positiv auf eine Kombination von Placebo und individueller Motivation ansprechen [1]. Mehrere Studien bestätigen diese Ergebnisse; so wurde in einer experimentellen Studie gezeigt, dass Placebo bei Männern stärker analgetisch wirkt und durch verbale Information stärker induziert werden kann als bei Frauen [4].

In einer weiteren experimentellen Studie waren die Wirkungen von Placebo und Ibuprofen bei Männern gleichwertig und standen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Erwartungshaltung. Frauen hingegen profitierten weder von Ibuprofen und Placebo noch zeigte sich ein

Zusammenhang zwischen Erwartungshaltung und Analgesie [14]. Sie antworteten aber besser auf Placebo beim Benzodiazepin-Entzug [84]. Keine Unterschiede fanden sich bisher klinisch in akuten Schmerzsituationen wie der Entfernung von Backenzähnen [5]. Einer systematischen Übersichtsarbeit zufolge sind Placeboeffekte auch bei chronischen Schmerzzuständen wie beim Fibromyalgiesyndrom bzw. der schmerzhaften peripheren diabetischen Neuropathie nicht geschlechterabhängig [38]. Zu diesen Beobachtungen sind wenige zugrunde liegende Mechanismen beschrieben.

Placeboforschung beinhaltet ebenfalls die Verwendung sog. Nocebos. Dies sind Einflüsse die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Es konnte festgestellt werden, dass weibliche Probandinnen in einem Modell induzierter Übelkeit stärker auf negative Konditionierung mit einem Nocebo reagieren als Männer [49]. In einer Metaanalyse wurden unspezifische Nebenwirkungen, die nicht auf das Profil der untersuchten Substanz zurückzuführen sind, als Noceboeffekte untersucht. Papadopoulos u. Mitsikostas [65] zeigten, dass in Studien zu neuropathischen Schmerzen mit bis zu 52% solcher Effekte zu rechnen ist, und dass diese mit dem weiblichen Geschlecht korrelieren.

## Operative Eingriffe

Häufig resultieren akute und chronische Schmerzen in Operationen. Bisher ist wenig über geschlechtsspezifische Unterschiede bei Indikationsstellung, Operationstechnik oder Outcome bekannt. In der Endoprothetik wurden unterschiedliche Hüft- oder Knieprothesen für Frauen und Männer entwickelt. Eine Übersichtsarbeit kommt allerdings zu dem Schluss, dass sich durch Verwendung von solchen geschlechtsspezifischen im Vergleich zu herkömmlichen Prothesensystemen das Outcome nicht verbessert [44]. Eine Veröffentlichung, die sich auf das „Swedish Spine Register“ bezieht, berichtet, dass mehr männliche als weibliche Patienten wegen eines lumbalen Bandscheibenvorfalles operiert werden und wirft u. a. die Frage auf, ob dies an der unterschiedlichen Bereitschaft, sich einer Operation zu

unterziehen, oder an unterschiedlich häufiger Indikationsstellung liegt [92].

### Genderbias

Ein Genderbias in Diagnostik und Therapie ist Ärzten und Patienten häufig nicht bewusst, aber bei vielen Erkrankungen nachgewiesen. Oft zitiertes Beispiel ist die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung. Auch bei der Versorgung mit *Koronarangiographien* wurde bereits vor 20 Jahren im *New England Journal of Medicine* ein Genderbias konstatiert (männliche Patienten wurden bei gleichem klinischen Befund häufiger einer Intervention zugeführt als weibliche [6]) und 2010 erneut in einer Studie bestätigt [43]. Dieses Phänomen lässt sich bei Schmerzpatienten ebenso beobachten. Eine Untersuchung aus Schweden berichtet, dass männliche und weibliche Ärzte bei unspezifischen Symptomen an der Halswirbelsäule Frauen eher nach psychosozialen Faktoren in der Anamnese fragten und Frauen eher unspezifische Diagnosen als Männern gaben. Laboruntersuchungen waren hingegen häufiger bei Männern angefordert worden [35].

Bei der Diagnose von depressiven Störungen ist damit zu rechnen, dass sie bei Männern zu selten gestellt wird, da die ICD-10-Kriterien (z. B. Antriebslosigkeit, Mangel an Interesse, gedrückte Stimmung, Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls) eher den Symptomen von erkrankten Frauen entsprechen, während Männer mit Depressionen zu externalisierenden Verhaltensweisen wie Alkoholabusus oder gesteigerter Aggressivität neigen [60].

Dementsprechend wird häufig angenommen, dass die Diskrepanzen zwischen gleicher allgemeiner Prävalenz chronischer Schmerzen und unterschiedlichen Häufigkeiten bei spezifischen Schmerzkrankungen dadurch bedingt sind, dass Frauen in dieser Situation häufiger ärztliche Hilfe suchen und somit auch häufiger diagnostiziert werden als Männer [29]. Ein systematischer Review kam für zwei der häufigsten Schmerzkrankungen zu gegenteiligen Ergebnissen. Bei Rückenschmerz fand sich nur eine schwache und inkonsistente Evidenz für häufigere Arztkonsultationen durch weibliche Patien-

ten. Bei Kopfschmerz war die Evidenz (5 von 11 Studien berichten von häufigeren Arztbesuchen durch Frauen) größer, aber ebenfalls nicht überzeugend.

Filligim et al. [25] zitieren in ihrer Übersicht aus dem Jahr 2009 mehrere Studien, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der medikamentösen Therapie befassen. So bekommen Frauen insgesamt mehr Medikamente als Männer verschrieben. Trotzdem besteht Sorge, dass ähnlich wie bei der schlechteren Versorgung von akutem Koronarsyndrom auch andere Schmerzen bei Frauen schlechter medikamentös therapiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass in einer Notaufnahme Frauen weniger Analgetika bei abdominalen Schmerzen bekamen. Eine alte Untersuchung berichtet über eine Tendenz Frauen nach kardiochirurgischen Eingriffen eher Sedativa und Männern eher Analgetika zu verordnen. Im Gegensatz dazu nennen die Autoren eine Studie, die feststellt, dass Frauen während eines stationären Aufenthalts mehr Schmerzmedikamente als Männer bekamen.

Eine aktuelle Untersuchung aus Spanien kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit Analgetika verschrieben bekommen als Männer. Diese Unterschiede werden größer mit zunehmendem Alter und bei niedrigerem sozialen Status [17].

Nicht nur das Geschlecht des Patienten, sondern auch das des Arztes kann eine Rolle bei der Versorgung spielen. Bei einer Untersuchung mit gesunden Probanden zeigte sich, dass Männer höhere Schmerzschwellen und -toleranzen haben, wenn der Untersucher weiblich ist [53]. Männer zeigten auch eine verbesserte Placeboanalgesie, wenn sie von einem Mann untersucht wurden [46]. Die oben erwähnte schwedische Studie berichtet, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Anamneseerhebung bei männlichen Ärzten ausgeprägter waren als bei weiblichen [35]. Ärztinnen wiederum machten größere Unterschiede als Ärzte bei Diagnosestellung. Sie übernahmen bei weiblichen Patienten mehr Verantwortung mit Verweis auf die Wichtigkeit einer guten Unterstützung durch den betreuenden Arzt. Ärzte und Ärztinnen betonten jeweils gegenüber dem anderen

Geschlecht die Notwendigkeit einer guten Compliance. Die Autoren empfanden diesen Bias deswegen als besonders erstaunlich, weil in Schweden eine vergleichsweise hohe Sensibilität für Gleichheit der Geschlechter besteht. Eine ältere Untersuchung zeigte Unterschiede im Verschreibungsverhalten bei Amitriptylin. Kanadische Ärzte verordneten Frauen, die an Depressionen erkrankt waren wesentlich häufiger Amitriptylin als Männern. Bei Ärztinnen konnte dieser Unterschied nicht gefunden werden [79]. In einer Akupunkturstudie wurde als Nebenergebnis bemerkt, dass der weibliche Behandler größeres Vertrauen in die Behandlung vermittelt und somit der Nadelreiz durch den Patienten schwächer bewertet wird als bei dem männlichen Kollegen [97].

### Fazit für die Praxis

**Frauen sind nach aktueller Datenlage häufiger von akuten und chronischen Schmerzen betroffen und haben ein erhöhtes Risiko für die Chronifizierung von postoperativen Schmerzen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und trotz intensiver experimenteller Forschung an gesunden Individuen in den letzten beiden Jahrzehnten häufig noch nicht gut belegt. Genetische Faktoren, hormonelle Effekte und andere anatomische und physiologische Gegebenheiten spielen eine Rolle. Außerdem konnten unterschiedliche Prävalenzen für psychische Komorbiditäten (z. B. depressive Störungen) und psychosoziale Faktoren, wie Rollenverhalten oder Strategien zum Umgang mit Schmerzen, als wichtige Einflussgrößen identifiziert werden. Weitere Studien werden v. a. auch in Bezug auf psychosoziale Aspekte benötigt. Die therapeutischen Optionen lassen zum Teil unterschiedliche Wirkungen erwarten. Studien weisen insbesondere darauf hin, dass Frauen geringere Dosen von Morphin und Lokalanästhetika benötigen. Das Risiko für unerwünschte Medikamentenwirkungen ist bei Frauen größer. Es besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich der unterschiedlichen Wirkung von Medikamenten. Frauen profitieren nach aktuellem Stand besser von multimodaler Schmerztherapie.**

**Komplementärmedizinische Verfahren werden von beiden Geschlechtern als hilfreich erlebt, aber mehr von Frauen genutzt.**

**Placeboeffekte scheinen bei Männern, Nocebowirkung bei Frauen größer zu sein.**

**In Diagnostik und Wahl des Therapieverfahrens scheint ein deutlicher Genderbias zu bestehen, der sowohl zu Über- als auch zu Unterversorgung führen kann.**

**Die Kenntnis von geschlechtsspezifischen Unterschieden ist ebenso wie die Beachtung weiterer Aspekte wie Alter oder Rasse essentiell für eine individualisierte Medizin.**

## Korrespondenzadresse



**Dr. M. Schopper**

Interdisziplinäre Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt Pettenkoflerstraße 8A, 80336 München  
miriam.schopper@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Schopper, J. Fleckenstein und D. Irnich geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Aletky PJ, Carlin AS (1975) Sex-differences and placebo effects – motivation as an intervening variable. *J Consult Clin Psychol* 43:278
- Alvarez PA, Pahissa J (2010) QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 5:97–104
- Centers for Education and Research on Therapeutics (2011) QT drug list. CERTs, Rockville
- Aslaksen PM, Bystad M, Vambheim SM et al (2011) Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosom Med* 73:193–199
- Averbuch M, Katzper M (2001) Gender and the placebo analgesic effect in acute pain. *Clin Pharmacol Ther* 70:287–291
- Ayanian JZ, Epstein AM (1991) Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 325:221–225
- Barden J, Edwards JE, Moore RA et al (2002) Ibuprofen 400 mg is effective in women, and women are well represented in trials. *BMC Anesthesiol* 2:6
- Berkley KJ (1992) Vive la difference! *Trends Neurosci* 15:331–332
- Boon WC (2010) The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Prog Brain Res* 181:209–232
- Boyd RA, Turck D, Abel RB et al (1999) Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia* 40:474–479
- Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F (2009) Patient sex and its influence on general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 37:207–218
- Bundesgesetzblatt (2004) Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH. <http://www.bgbl.de>
- Bussing A, Ostermann T, Heusser P et al (2011) Usage of alternative medical systems, acupuncture, homeopathy and anthroposophic medicine, by older German adults. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 9:847–856
- Butcher BE, Carmody JJ (2012) Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: a randomized, crossover, balanced placebo-designed study. *Eur J Pain* 16:1005–1013
- Camorcía M, Capogna G, Columb MO (2011) Effect of sex and pregnancy on the potency of intrathecal bupivacaine: determination of ED for motor block with the up-down sequential allocation method. *Eur J Anaesthesiol* 28:240–244
- Casulari LA, Maggi R, Dondi D et al (1987) Effect of oestrus cyclicity on the number of brain opioid mu receptors in the rat. *Horm Metab Res* 19:549–554
- Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Saez JF et al (2012) Inequality in analgesic prescription in Spain. A gender development issue. *Gac Sanit* 27(2):135–342
- Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH (2007) Trauma and immune response – Effect of gender differences. *Injury* 38:1382–1391
- Clark K, Smith J, Lovell M et al (2012) Longitudinal pain reports in a palliative care population. *J Palliat Med* 15:1335–1341
- Cohen M, Sadhasivam S, Vinks AA (2012) Pharmacogenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 25:419–427
- Cutolo M, Sulli A, Capellino S et al (2004) Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 13:635–638
- Dai X, Brunson CD, Rockhold RW et al (2008) Gender differences in the antinociceptive effect of tramadol, alone or in combination with gabapentin, in mice. *J Biomed Sci* 15:645–651
- De Cosmo G, Congedo E, Lai C et al (2008) Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain* 24:399–405
- Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V et al (2007) Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 27:347–354
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC et al (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 10:447–485
- Finkelhor D, Hotaling G, Lewis IA et al (1990) Sexual abuse in a national survey of adult men and women: prevalence, characteristics, and risk factors. *Child Abuse Negl* 14:19–28
- Finocchi C, Ferrari M (2011) Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol Sci* 32(Suppl 1):31–35
- Fouladbaksh JM, Stommel M (2010) Gender, symptom experience, and use of complementary and alternative medicine practices among cancer survivors in the U.S. cancer population. *Oncol Nurs Forum* 37:7–15
- Frettlöh J, Maier C, Gockel H et al (2009) Characterization of chronic pain patients in German pain centers: core data from more than 10,000 patients. *Schmerz* 23:576–591
- Frye CA (2010) Effects and mechanisms of progestogens and androgens in ictal activity. *Epilepsia* 51(Suppl 3):135–140
- Gong G, He Y, Evans AC (2011) Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist* 17:575–591
- Greenspan JD, Craft RM, Leresche L et al (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132(Suppl 1):26–45
- Greenspan JDEA (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132:26–47
- Guinsburg R, De Araujo Peres C, Branco De Almeida MF et al (2000) Differences in pain expression between male and female newborn infants. *Pain* 85:127–133
- Hamberg K, Risberg G, Johansson EE et al (2002) Gender bias in physicians' management of neck pain: a study of the answers in a Swedish national examination. *J Womens Health Gend Based Med* 11:653–666
- Hancock MJ, Maher CG, Latimer J et al (2009) Can predictors of response to NSAIDs be identified in patients with acute low back pain? *Clin J Pain* 25:659–665
- Hansen FR, Bendix T, Skov P et al (1993) Intensive, dynamic back-muscle exercises, conventional physiotherapy, or placebo-control treatment of low-back pain. A randomized, observer-blind trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 18:98–108
- Hauser W, Bartram-Wunn E, Bartram C et al (2011) Systematic review: placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy—magnitude and patient-related predictors. *Pain* 152:1709–1717
- Heinrich J (2001) Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. United States General Accounting Office, Washington
- Herzog AG (2007) Neuroactive properties of reproductive steroids. *Headache* 47(Suppl 2):68–78
- Holstein MB (2001) A feminist perspective on anti-aging medicine. *Generations* 25:38–43
- Huttunen KM, Mahonen N, Raunio H et al (2008) Cytochrome P450-activated prodrugs: targeted drug delivery. *Curr Med Chem* 15:2346–2365
- Hvelplund AEA (2010) Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 31:684–690
- IASP (2008) Gender, pain, and the brain. pain: clinical updates XVI. IASP, Berlin
- Johnson AJ, Costa CR, Mont MA (2011) Do we need gender-specific total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 469:1852–1858

46. Kallai I, Barke A, Voss U (2004) The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain* 112:142–147
47. Keers R, Aitchison KJ (2010) Gender differences in antidepressant drug response. *Int Rev Psychiatry* 22:485–500
48. Keogh E, Eccleston C (2006) Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain* 123:275–284
49. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S et al (2009) Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res* 66:323–328
50. Knox JB, Orchowski JR, Owens B (2012) Racial differences in the incidence of acute low back pain in US military service members. *Spine (Phila Pa 1976)* 37(19):1688–1692
51. Kokras N, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z (2011) Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7:213–226
52. Landy S (2004) Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology* 62:2–8
53. Levine FM, De Simone LL (1991) The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 44:69–72
54. Li Y, Zhou Y, Chen H et al (2010) The effect of sex on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for caudal anesthesia in anorectal surgery. *Anesth Analg* 110:1490–1493
55. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R et al (2011) Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. *Clin Pharmacokinet* 50:121–129
56. Maas AH, Van Der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V et al (2011) Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 32:1362–1368
57. Miaskowski C (2004) Gender differences in pain, fatigue, and depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32:139–143
58. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al (1997) Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 86:10–23
59. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB et al (2005) Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet* 42:583–587
60. Möller-Leimkühler AMP, N.C., Heller J (2009) Male depression. *Mann – wissenschaftliches Journal für Männergesundheit* 7:15–20
61. Moody DE, Fang WB, Morrison J et al (2011) Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 118:479–483
62. Moore J, Phipps K, Marcer D et al (1985) Why do people seek treatment by alternative medicine? *Br Med J (Clin Res Ed)* 290:28–29
63. Nelson S, Baldwin N, Taylor J (2012) Mental health problems and medically unexplained physical symptoms in adult survivors of childhood sexual abuse: an integrative literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 19:211–220
64. Niesters M, Dahan A, Kest B et al (2010) Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 151:61–68
65. Papadopoulos D, Mitsikostas DD (2012) A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol* 259:436–447
66. Parker G, Blanch B, Crawford J (2011) Does gender influence response to differing psychotherapies by those with unipolar depression? *J Affect Disord* 130:17–20
67. Parker G, Brotchie H (2010) Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry* 22:429–436
68. Pieh C, Altmeyen J, Neumeier S et al (2012) Gender differences in outcomes of a multimodal pain management program. *Pain* 153:197–202
69. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED et al (2003) Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:241–259
70. Popescu A, Leresche L, Truelove EL et al (2010) Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain* 150:309–318
71. Qiu WQ, Claunch J, Kong J et al (2010) The effects of acupuncture on the brain networks for emotion and cognition: an observation of gender differences. *Brain Res* 1362:56–67
72. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA et al (2011) A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception – Part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 153(3):602–618
73. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA et al (2012) A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception – Part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 153(3):619–635
74. Rademaker M (2001) Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2:349–351
75. Raftery MN, Sarma K, Murphy AW et al (2011) Chronic pain in the Republic of Ireland – community prevalence, psychosocial profile and predictors of pain-related disability: results from the Prevalence, Impact and Cost of Chronic Pain (PRIME) study, part 1. *Pain* 152:1096–1103
76. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352:1293–1304
77. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G et al (2008) Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 24:175–192
78. Rohde A, Marneros A (Hrsg) (2007) *Geschlechtsspezifische Psychiatrie und Psychotherapie*. Kohlhammer, Stuttgart
79. Rosser WW (1981) Influence of physician gender on amitriptyline prescribing. *Can Fam Physician* 27:1094–1097
80. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Raspe HH et al (2004) Reports of pain among German children and adolescents: an epidemiological study. *Acta Paediatr* 93:258–263
81. Ruau D, Liu LY, Clark JD et al (2012) Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records. *J Pain* 13:228–234
82. Ryan JL, Jureidini B, Hodges JS et al (2008) Gender differences in analgesia for endodontic pain. *J Endod* 34:552–556
83. Sacco S, Ricci S, Degan D et al (2012) Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 13:177–189
84. Saxon L, Hiltunen AJ, Hjemdahl P et al (2001) Gender-related differences in response to placebo in benzodiazepine withdrawal: a single-blind pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 153:231–237
85. Schnabel A, Poepping DM, Gerss J et al (2012) Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain. *Pain* 153:238–244
86. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E (2010) Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. *Schmerz* 24:517–533
87. Schopper M, Baumler PI, Fleckenstein J et al (2012) Gender aspects in anesthesia: modified approach in research and treatment? *Anaesthesist* 61:288–298
88. Schopper M, Irnich D (2013) Gender and its implications for cardiothoracic perioperative care and anesthesia. *Thorac Cardiovasc Surg* 61:7–14
89. Shih CC, Liao CC, Su YC et al (2012) Gender differences in traditional Chinese medicine use among adults in Taiwan. *PLoS One* 7:32540
90. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE et al (2006) Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 26:5777–5785
91. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR (2011) Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol* 17(11):1095–1107
92. Stromqvist B, Fritzell P, Hagg O et al (2009) The Swedish Spine Register: development, design and utility. *Eur Spine J* 18(Suppl 3):294–304
93. Tait EM, Laditka SB, Laditka JN et al (2012) Use of complementary and alternative medicine for physical performance, energy, immune function, and general health among older women and men in the United States. *J Women Aging* 24:23–43
94. Teuber N, Thiele A, Eberhardt B (2006) A questionnaire study of the relationship between gender and chronic pain. *Schmerz* 20:307–313
95. Unruh AM (1996) Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65:123–167
96. Walker JS, Carmody JJ (1998) Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 86:1257–1262
97. White P, Lewith G, Hopwood V et al (2003) The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 106:401–409
98. Wilson K (1984) Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 9:189–202
99. Xie HG, Kim RB, Wood AJ et al (2001) Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:815–850
100. Young E, Korszun A (2010) Sex, trauma, stress hormones and depression. *Mol Psychiatry* 15:23–28