



Genderspezifische Schmerzverarbeitung

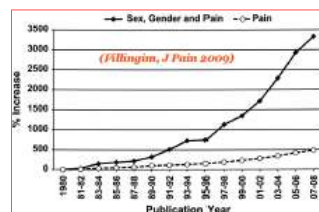
P. Krepler
Universitätsklinik für Orthopädie
Medizinische Universität Wien

www.meduniwien.ac.at

Genderforschung - Schmerz

- Ruda, Pain 1993 Gender and Pain
- Unruh, Pain 1996 Gender variations in clinical pain experience
- Berkley, Behav Brain Sci 1997 Sex differences in pain

Steigende Anzahl an Publikationen
Steigendes Bewusstsein
Steigende Bedeutung



www.meduniwien.ac.at

Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf.....

- ...Schmerzempfindlichkeit= physiologische Nozizeption?
- ...Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung (Patient)?
- ...Wahrnehmung und Therapieentscheidung (Behandler)?

www.meduniwien.ac.at

Sex Differences in Pain

Berkley, 1997

Endogener Schmerz

- Frauen haben häufiger multiple Schmerzen an mehreren Körperregionen
- Höhere Prävalenz einiger schmerzhafter Erkrankungen
- Unterschiede im Reporting, Coping, Ansprechen auf Behandlungen

Experimentell (somatische Stimuli)

- Frauen haben eine niedrigerer Schmerzschwelle
- Geringere Schmerztoleranz
- Höhere Painratings

Geschlechtsunterschiede

- Schmerzmechanismus
- Interpretation von Stimuli
- Opiaten, Nicht-Opiaten



www.meduniwien.ac.at

Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli

Moulton, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006

- 11 Frauen/ 17 Männer
- Gleich schmerzhaft empfundener Hitzereiz am Fußrücken
- MRI
- BOLD signal change (Blood Oxygenation Level Dependent)

Frauen:

Niedrigere Signalamplitude im primär somatosensorischen Cortex, Cingulum, präfrontalem Cortex

mehr negative Signaländerungen in allen Regionen



www.meduniwien.ac.at

Postoperativer Schmerz

Averbuch, Arch Int Med 2000

Metaanalyse- Zahnextraktion, n=217

Postop Schmerz (VAS) bei Frauen grösser

Aubrun, Anaesthesiology 2005

prospektiv-Allgemeinchirurgie n=4317

Schmerz postop bei Frauen höher (VAS) bei erhöhtem Opiatkonsum

Rosseland, Pain 2004

Metaanalyse-Kniearthroskopie, n=219

Schmerz 2h postop höher (moderate)- 84% vs. 57%

Taenzer Anaesthesiology 2000

retrospect arthroskop. Kreuzbandrekonstruktion, n=9584

**Schmerz höher postop (VAS) in Ruhe u. Aktivität bei gleichem Opiatkonsum
Heben des Beines 1.d pop konnte weniger oft durchgeführt werden**

www.meduniwien.ac.at

Postoperativer Schmerz Frauen

Nachteil

- Höherer postop Schmerz (endogene Schmerzverstärkung)
- Spinale Sensibilisierung (postop Hyperalgesie)
- Variabilität der Schmerzempfindung
 - Östrogenentzug perimenstruell/ Menopause
 - vorbestehende Schmerzerkrankung
 - Depression
- Opiatinduzierte Nebenwirkungen (Übelkeit, Atemdepression)
- Unterbehandlung (Genderbias), Overreporting, eingeschränkte Selbstmedikation

Vorteil

- Maternale Schmerzhemmung
- Stärkere κ -Opiatanalgesie (v.a.Schwangerschaft)

www.meduniwien.ac.at

Postoperativer Schmerz Männer

Nachteil

- Unterbehandlung (Genderbias, Underreporting)
- Geringere anti-analgetische Potenz κ -Opiate

Vorteil

- Geringere Schmerzempfindlichkeit (postop Schmerzen)
- Bessere endogene Schmerzhemmung (opioiderge Systeme- spinal, zerebral)



www.meduniwien.ac.at

Geschlechtsspezifische Aspekte des Schmerzes

vermehrte Schmerzempfindlichkeit der Frauen...

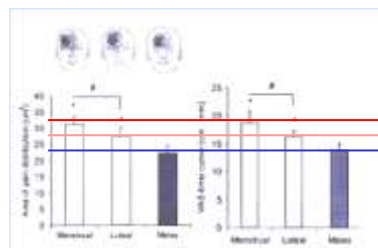
- Östrogenentzug
- Anticholinerge Belastung (Medikamente)
- Begleitende chronische (schmerzhafte) Erkrankungen
- Depression (grössere Prävalenz)

www.meduniwien.ac.at

Schmerz und Menstruationszyklus

Gazerani Pain 2005

- 14 Frauen/Männer
- Capsaicin intradermal, Stirn



Schmerzintensität und Schmerzausbreitung wechseln zyklusabhängig
Immer **bei Frauen grösser als** beim **Mann**

www.meduniwien.ac.at

Geschlechtsspezifische Aspekte des Schmerzes

Pharmakologie

Interaktionen von „frauentypischen“ Medikationen

- Enzyminduktion (Kontrazeptiva, Antidepressiva)
- Enzymhemmung
- Anticholinerge Belastung

www.meduniwien.ac.at

Anticholinerge Medikation steigert Schmerzempfindlichkeit

Zentral anticholinerge Wirkung

- Amitriptylin
(Antidepressivum)
- Diphenhydramin
(Antihistaminikum)
- Hydroxyzin
(Antihistaminikum- *Atarx*)
- Hyoscyamin
(Parasympatholytikum)
- Ipratropiumbromid
(Anticholinergikum)

Mögliche zentral anticholinerge Wirkung

- Bromphenamin
(Antihistaminikum)
- Diazepam
(Benzodiazepin)
- Nifedipin
(Kalziumantagonist)
- Theophyllin
(Alkaloid- Bronchospasmyse)
- Prednisolon
(Glucocorticoid)
- Warfarin
(Cumarin-Vit.K-antagonist)

www.meduniwien.ac.at

Geschlechtsspezifische Aspekte des Schmerzes

Pharmakologie

Geschlechtsspezifische Nebenwirkungen

Opiate

Atemsuppression durch μ -Opiate (Frau)

Anti-Analgesie der κ -Opiate (Mann)

www.meduniwien.ac.at

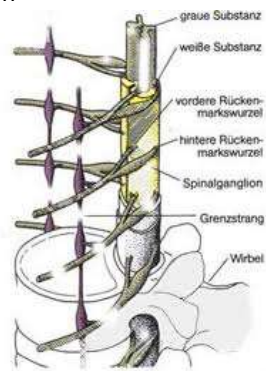
Spinale Sensibilisierung

Ein starker nozizeptiver Reiz kann die Empfindlichkeit von peripheren Neuronen erhöhen oder die Übertragung der Schmerzinformation vom peripheren auf das zentrale Nervensystem potenzieren

- *Woolf and Salter 2000*
- *Sandkühler 2001*

Frauen sind vulnerabler für spinale Sensibilisierung

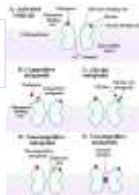
- *George et al. J Pain 2007*
- *Fillingim et al. Pain 1998*
- *Robinson et al. J Pain 2004*
- *Sarlani et al. Pain 2002, 2004*



www.meduniwien.ac.at

Spinale Sensibilisierung (NMDA-R) Endogene Schmerzverstärkung

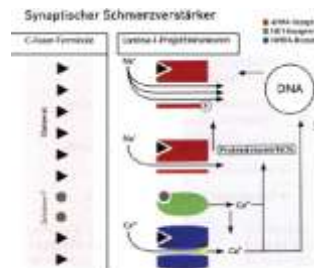
NMDA-R Ionotroper Glutamatrezeptor
Bindung an N-Methyl-D-Aspartat



Spinale Sensibilisierung

- Tonische C-Faser- Aktivierung
- Synaptische Glutamatfreisetzung- Hinterhorn
- NMDA-R Daueraktivierung
- Neuronale Übererregbarkeit

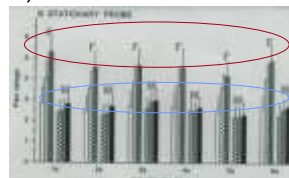
- Chronische Schmerzkrankung
- Postoperative Hyperalgesie
- Opiatinduzierte Hyperalgesie
- Opiatresistenz



www.meduniwien.ac.at

Spinale Sensibilisierung (NMDA-R) Endogene Schmerzverstärkung

Repetitive mechanische Schmerzsimulation (10x)
1,3x über der jeweiligen Schmerzschwelle



Bei Frauen grössere Zunahme der Schmerzintensität 1.-10.Stimulus

Sarlani Pain2002
Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain

www.meduniwien.ac.at

Schmerzempfindlichkeit bei Patienten mit vorbestehenden Schmerzen

Schmidt-Hansen *Pain* 2007

Increased muscle pain sensitivity in patients with tension type headache

46 Pat. mit Kopfschmerz

46 gesunde Pat.

Tiefe tonische Reizung Mmi. temporalis, masseter u. tib. ant

Messung von VAS, Schmerzareal, Schmerztoleranz

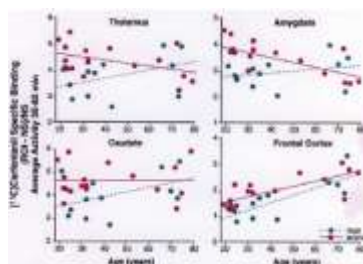
Grössere Schmerzempfindlichkeit

- Schmerzpatienten vs Gesunde
- Gesunde Frau vs Mann

www.meduniwien.ac.at

Östrogenentzug- Rückbildung zerebraler Opiatrezeptoren

- Sexualhormone modulieren das endogene Opioidsystem im ZNS
- In der Reproduktionsphase überwiegen in Thalamus, Amygdala (μ - Opioidanalgesie) bei Frauen
- Die Rezeptordichte nimmt postmenopausal ab
(Zubieta, *Am J Psychiatry* 1999)



www.meduniwien.ac.at

Pro-nociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women

Smith, J Neurology 2006

- 10 Frauen mit niedrigem u. hohem Östrogenspiegel
8 Männer
- Somatischer Dauerschmerz - Masseter
- VAS, PET



Frauen mit hohem Östrogenspiegel

In Zentren der Hyperalgesie (Thalamus, Basalganglien, Amygdala)
starke Aktivierung der opioidergen Neurotransmission

Weniger Schmerz

Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel

Geringe opioiderge Neurotransmission

Hyperalgesie

www.meduniwien.ac.at

Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf.....

- ...Schmerzempfindlichkeit= physiologische Nozizeption?
- ...Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung (Patient)?
- ...Wahrnehmung und Therapieentscheidung (Behandler)?

www.meduniwien.ac.at

Schmerzbewältigung Gendernormen (Frau)

Maladaptives Bewältigungsmuster

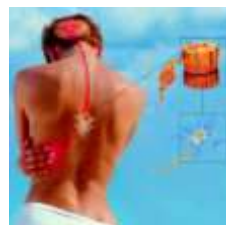
- Overreporting(Catastrophizing)
vor allem bei chronischem Schmerz(Yellow Flags)
- Übersteigerte Symptompräsentation
- Umwelt wird in den Schmerz eingebunden
(Sekundärer Krankheitsgewinn)
- Keine Korrelation mit der Schmerzintensität
Hilflosigkeit
- Angst
Funktionseinschränkung
Suizidalität
Outcome (Besserungsmöglichkeit)



www.meduniwien.ac.at

Schmerzerleben

- Somatischer Schmerz
Frauen > Männer
oft nicht erkannt
nicht richtig gewertet (unterbewertet)
unterbehandelt



IASP. Intern.Assoc for the Study of Pain

Dysmenorrhoe, schwangerschaftsassoziierter Schmerz,
Unterbauchschmerz, orofazialer Schmerz, Fibromyalgie,
Reizdarmsyndrom

www.meduniwien.ac.at

Schmerzbewältigung Gendernormen (Frau)

Effiziente Copingstrategien

- Kommunikation (narrativ)
- Netzwerke
- Einbindung ins Gesundheitssystem (Arztbesuch)
- Selbständiger Medikamentenbesuch

www.meduniwien.ac.at

Sex Differences in Pain

Berkley, Behav Brain Sci 1997

Geschlechtsunterschiedliche Prävalenz

FRAU

Migräne mit Aura 3:1
 Spannungskopfschmerz
 Cervikogener Kopfschmerz
 Karpaltunnelsyndrom
 Fibromyalgie 7:1
 Costalgie
 Colon irritabile 4:1
 Rheumatoide Arthritis
 Multiple Sklerose

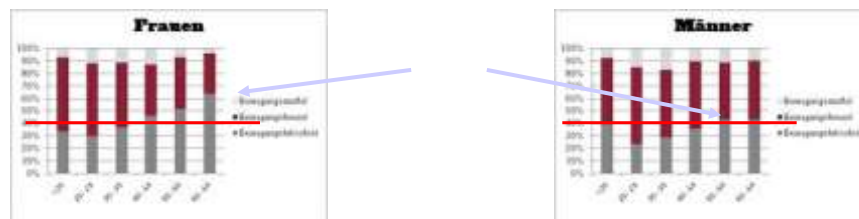
MANN

Migräne ohne Aura
 Clusterkopfschmerz
 Kopfschmerz nach Trauma
 Meralgia paraesthetica
 Zosterneuralgie
 Hämophile Arthropathie
 Ankylosierende Spondylitis 1:2

F:M

www.meduniwien.ac.at

Prävention körperliche Fitness



www.meduniwien.ac.at

Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf.....

- ...Schmerzempfindlichkeit= physiologische Nozizeption?
- ...Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung (Patient)?
- ...Wahrnehmung und Therapieentscheidung (Behandler)?

www.meduniwien.ac.at

Geschlechtsspezifische Aspekte des Schmerzes

Indirekte Aspekte

Gendernormen

- **Unterdosierung** bei ungleichgeschlechtlichen Behandlern
- **Überdosierung** von gleichgeschlechtlichen Behandlern
- Underreporting u. Overreporting von Schmerz
Sekundärer Krankheitsgewinn

Arthrose Kniegelenk

Gender differences in the correlation between symptom and radiographic severity in patients with knee osteoarthritis.

Clin Orthop. 2010



- Symptome korrelieren nicht mit dem radiologischen Schweregrad der Arthrose
- Symptome stärker bei Frauen

Kniebeschwerden und Gender

- Frauen warten länger zu mit der Operation (bis die Symptome stärker sind)

*Carlson et al 1997 Am J Med,
Katz JN et al Arthritis Rheum. 1994*

- Ärzte raten einem Mann eher zur Operation (Kniendoprothese) als einer Frau

Borkhoff CM et al CMAJ. 2008



www.meduniwien.ac.at

Ja, es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf.....

- ...Schmerzempfindlichkeit= physiologische Nozizeption!
- ...Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung (Patient)!
- ...Wahrnehmung und Therapieentscheidung (Behandler)!

www.meduniwien.ac.at



www.meduniwien.ac.at



www.meduniwien.ac.at

Rezeptoren Die folgenden [Rezeptoren](#) sind bekannt ($\mu, \kappa, \delta, \epsilon, ORL$);
diese lassen sich weiter aufgliedern in ihre Subrezeptoren.

Die aufgeführten Rezeptoren sind [G-Protein-gekoppelt](#).

Die Aktivierung eines Opioidrezeptors und des damit
gekoppelten G-Protein-gekoppelten Rezeptors löst in der
Synapse folgende Wirkungen aus:

- a) Hemmung der Adenylatzyklase (oder OP3, oder OP2),
- b) Aktivierung von Kaliumkanälen (Kaliumausstrom aus der Zelle, [Hyperpolarisation](#) (oder OP3, oder OP2),
- c) Hemmung von spannungsabhängigen Calciumkanälen (oder OP2)