

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2005;162:250-6.
- Brown GW, Harris TO. *Social origin of depression*. London: Tavistock Publ. Ltd., 1978.
 - Rutz W, Walinder J, von Knorring L et al. Is depression in men undertreated? *Läkartidningen* 1995;92:3893-4.
 - Olsen LR. Measurement of depressive illness and mental distress in the Dan-

- ish general population [phd.-afhandling]. Hillerød: Frederiksborg Amtssygehus Hillerød, Psykiatrisk Forskningsenhed, 2006.
- Hanna EZ, Grant BF, Sellman JD et al. Gender differences in DSM-1V alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: clinical implications. *Compr Psychiatry* 1997;38:202-12.
 - Nolen Hoeksema S. Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull* 1987;101:259-82.

Forskelle i smerteperception hos mænd og kvinder

Lektor Thomas Graven-Nielsen & professor Lars Arendt-Nielsen

Aalborg Universitet, Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Center for Sans- og Motorisk Interaktion (SMI)

I de seneste års forskning har man påvist, at kvinder på mange måder oplever smerter kraftigere end mænd. Tidligere var der tradition for, at smerteforsøg oftest blev gennemført på mænd, hvilket betød, at kønsforskelle i smerteopfattelsen ikke er blevet tilstrækkeligt belyst. De senere år er der blevet fokuseret mere på de biologiske forskelle i mænd og kvinders smertesystem. Formålet med denne korte statusartikel er at beskrive nogle af de nyeste resultater og de mulige kliniske implikationer af dem.

Kvindelig prædisposition for smerter

I befolkningsundersøgelser har man påvist, at flere kvinder end mænd lider af kroniske smerter. Markant flere kvinder end mænd rapporterer om smerteepisoder, specielt for hovedpine, mavesmerter og bevægeapparatsmerter [1]. Epidemiologiske data viser desuden, at kvinder rapporterer om mere smerte, længerevarende smerteperioder og en højere frekvens af smerteepisoder end mænd [2]. Kvindelig dominans er desuden fundet i mange udbredte smertetilstande f.eks. colon irritabile, galdestenssmerter, øsofagitis, interstitiel cystitis, lændesmerter, fibromyalgi, piskesmæld, hovedpine, migræne og temporomandibulær dysfunktion [3]. Hormonbehandling i form af antikonception eller i forbindelse med klimakterium er i nogle tilfælde ledsaget af forøget risiko for kroniske smertetilstande [4] f.eks. temporomandibulær dysfunktion, lændesmerter og migræne. Desuden er colon irritabile, fibromyalgi, migræne, reumatoid arthritis og temporomandibulære smerter typisk ledsaget af forøgede smertesymptomer i relation til menstruation. Derudover findes de kvindespecifikke smerter (eksempelvis endometriose og dysmenoré). Det tyder således på, at kvindelige kønshormoner har en betydning for udvikling og opfattelse af smerte. Det er dog ikke hele forklaringen på kønsforskellen, idet man så ville forvente, at kvin-

ders og mænds smertemønster ville blive mere ens efter klimakteriet, men det er kun tilfældet for nogle af de kroniske smertetyper, f.eks. hovedpine. Genetiske variationer kan også spille en rolle, hvor eksempelvis variation i catechol-O-methyltransferase (COMT)-genet har været associeret til smertesensitiviteten og nogle smertetilstande med kvindelig prædominans (f.eks. fibromyalgi).

Eksperimentelle undersøgelser af kønsforskelle i smerteopfattelse

Smertesensitiviteten hos mænd og kvinder kan undersøges ved standardiserede smertestimuleringer. Traditionelt er hudsmertesensitiviteten undersøgt ved mekanisk stimulation, varmestimulation eller elektrisk stimulation, hvorved smertel eller tolerancetærskler bestemmes. I en metaanalyse har man påvist, at kvinder har lavere smerte- og tolerancetærskel end mænd [5]. En vis spredning inden for mande- og kvindegruppen er forventelig, hvilket betyder, at der kan findes mænd og kvinder med samme smertetærskler. Desuden kan undersøgelsesformen påvirke resultatet, eksempelvis forskelligt køn hos personen, der undersøges, og forsøgslederen (se senere afsnit). Smertetærsklen for trykstimulationer er en specielt robust parameter til at påvise smertesensitivitetsforskellen mellem mænd og kvinder med (**Figur 1**). I en anden metaanalyse påviste man desuden, at det er karakteristisk med for-



Figur 1. Eksempel på måling af tryksmertetærskler på musculus trapezius og illustration af de typisk lavere smertetærskler hos kvinder end hos mænd.

Faktaboks

Typiske smertetilstande med kvindelig dominans er: colon irritabile, galdestensmerter, øsofagitis, interstitiel cystitis, lændesmerter, fibromyalgi, piskesmæld, hovedpine, migræne, temporomandibulær dysfunktion

Modaliteter for smerte- og tolerancetærskelbestemmelse rangeret efter graden af nedsættelse hos kvinder sammenholdt med hos mænd

1. Trykstimulation
2. Elektrisk hudstimulation
3. Varmestimulation

Smertesensitivitet (trykstimulation, varmestimulation, kuldestimulation og iskæmiske muskelkontraktioner) forøges i den follikulære fase af menstruationscyklen

øgede smertetærskler i den follikulære fase af menstruationscyklen sammenlignet med i senere faser [6], som igen viser en betydelig hormonal interaktion.

Dominansen af de kvindedominerende sygdomsgrupper inkluderer muskuloskeletale og viscerale smertetilstande, og derfor er det yderligere relevant at undersøge for mulig kønsforskel af smertesensitiviteten for dybe strukturer. Intramuskulær injektion af algogene substanser (f.eks. hypertont saltvand eller glutamat) inducerer generelt muskelsmerte med en højere intensitet hos kvinder end hos mænd, men der er også rapporteret om ikkesignifikante forskelle. Præliminære observationer viser mere hyppig meddelt smerte ved eksperimentel muskelsmerte hos kvinder end hos mænd, hvilket indikerer en mulig kønsforskel på centrale smertemekanismer, idet meddelt smerte er en central mekanisme. I en undersøgelse har man påvist, at den afferente nerveaktivitet fra en muskelnociceptor, der bliver påvirket med glutamat, er større hos hunrotter end hos hanrotter.

Dette indikerer en kønsforskel i den nociceptive transduktionsmekanisme eller densiteten af aktive glutamatreceptorer. En metode, der udelukker transduktionsmekanismen, er intramuskulær elektrisk stimulation, og ved disse undersøgelser findes der ikke en entydig effekt på smertetærskler som funktion af menstruationsfase. Effektiviteten af den descenderende kontrol af smertesystemerne, der bl.a. hæmmer smerter, kan være kønsbestemt.

Der kan argumenteres for, at kvinder ikke nødvendigvis er mere følsomme over for smerten, men blot har et mindre effektivt centralt system til at hæmme smerten. Hos nogle patienter med kroniske smerter viser det sig, at den descenderende inhibitoriske kontrol er svækket. I en række studier med eksperimentel muskelsmerte er det fundet, at den descenderende smertehæmmende effekt er mere udtalt for mænd end for kvinder, hvilket åbner for en yderligere meka-

nisme, der kan forklare både kønsforskellen i smertesensitiviteten og muligvis den betydelige dominans af kvinder med muskuloskeletale smertetilstande.

Analgesi

Effekten af nogle analgetika er forskellig hos kvinder og mænd. Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (f.eks. ibuprofen) udviser i eksperimentelle studier mindre effekt hos kvinder end hos mænd [4], men der mangler stadig klinisk bevis for dette.

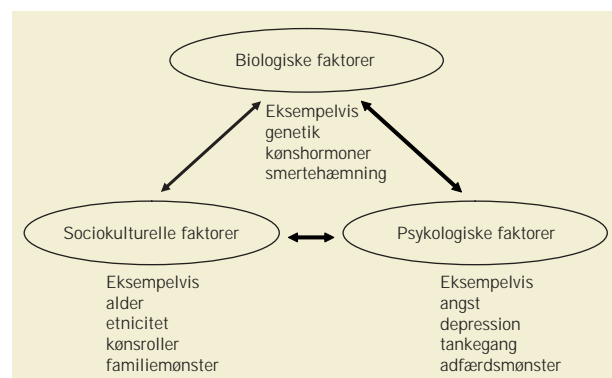
Generelt er det fundet, at opioid analgesi er kønsafhængig, men den specifikke effekt er afhængig af analysemetode, eksempelvis om kliniske smerter undersøges, eller eksperimentelle humane modeller anvendes.

Det er beskrevet, at μ -opioider er mere effektive hos kvinder end hos mænd [7], men det er stadig ikke tilstrækkeligt belyst, om det har nogen klinisk betydning. Der er fundet kønsforskel på den analgetiske effekt af forskellige opioider, hvor eksperimentel smerte er bedre reduceret med μ -opioider hos kvinder end hos mænd, hvorimod tilsvarende ikke er fundet for κ -opioider [7].

Dette indikerer, at der på receptorniveau eller i receptorbindingerne kunne være kønsforskelle. I nye studier har man påvist, at rødhårede kvinder har bedre effekt af κ -opioid end ikke-rødhårede, hvilket indikerer, at de genetiske variationer er af betydning [8].

De endogene K -opioid-receptor-agonister, som kvinderne har god effekt af, eksisterer naturligt i kroppen og er en del af kroppens smerteberedskab.

Det kan tænkes, at evolutionen har medført, at kvinders smertesystem er udviklet så elegant, at de bedre kan udnytte effekten af de endogene analgetiske stoffer eksempelvis i forbindelse med fødselssmerter. Hvis man hormonbehandler en hunrotte med testosteron, kommer dens smertesystem på mange måder til at ligne en hanrottes. Hvis man giver de testosteronbehandlede hunrotter en μ -opioid, opnås der en svagere analgetisk effekt svarende til den dårligere effekt, som hanrotter normalt opnår [9].



Figur 2. Udsnit af faktorer, som kan have indflydelse på kønsforskelle i smerteopfattelsen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Dette kunne betyde, at hormonbehandlingen indvirker direkte på specielle receptorer i smertesystemet.

Psykosociale faktorer

Generelt mener kvinder, at de kan tolerere mindre smerte end mænd. Det vil sige, at forventningen til det at opleve smerte også er forskellig mellem køn. Bedes forsøgspersoner om at sænke hånden ned i isvand, viser det sig, at kvinder kan tåle denne kuldesmerte i ca. 60 sekunder, hvorimod mænd tåler den i længere tid. Hvor meget denne forskel skyldes forventning til smerten, er svært at sige, men mange eksterne faktorer har betydning.

Indflydelsen af eksterne faktorer er undersøgt i et smerte-studie, hvori man havde en kvindelig forsøgsleder, der instruerede kvindelige forsøgspersoner, en kvindelig forsøgsleder, der instruerede mandlige forsøgspersoner og tilsvarende med en mandlig forsøgsleder. Forsøgspersonerne skulle sætte hånden i isvand og vurdere smerten. Mænd beskrev deres smerter som mindre over for en kvindelig forsøgsleder end over for en mandlig forsøgsleder, hvorimod kvinder ikke lod sig påvirke af forsøgslederens køn.

I samspillet mellem patient og læge er der også beskrevet kønsforskelle i behandlingsstrategien. Ved behandling af hypotetiske lændesmerterpatienter valgte mandlige læger at anvende den dobbelte dosis opioid til mænd end til kvinder, hvorimod kvindelige læger ordinerede en højere dosis til kvinder end til mænd [10]. Resultaterne af disse forsøg viser, at kønsforskelle i smerteopfattelsen afhænger af mange såvel interne biologiske mekanismer som eksterne påvirkninger. Det er interessant, at eksterne forhold påvirker mænd og kvinder forskelligt. Det er eksempelvis fundet, at kvinder, der har deltidsarbejde har en højere frekvens af hovedpine og muskuloskeletale smerter end kvinder med fuldtidsarbejde, hvorimod denne forskel ikke kan påvises hos mænd [2]. I samme undersøgelse blev det fundet, at kvinder, der ikke lever i et parforhold, har en lavere frekvens af smerter end kvinder, som lever i parforhold.

I en psykosocial model påpeges det desuden, at en tidligere smerteoplevelse påvirker en efterfølgende smerteoplevelse med forøget smertesensitivitet; kvinder har typisk en højere frekvens af smerteoplevelser end mænd, og dette foreslås at kunne forklare en del af smerteforskellen kønnene imellem. Ovennævnte psykosociale faktorer indikerer tydeligt den kompleksitet i kønsforskelle relateret til smerteperceptionen, der gør, at det er svært at drage entydige konklusioner om dette.

Konklusion

Kvinder og mænd oplever smerter forskelligt, og meget tyder på, at nogle lægemidler virker forskelligt afhængig af køn. Kønsforskelle i smertereaktioner involverer multiple biologiske, psykologiske og sociokulturelle faktorer såsom tidligere smerteoplevelser, kulturelle aspekter, hormonel status og spe-

cifikke forskelle i det nociceptive nervesystems mekanismer (Figur 2). I smertebehandlingen tages der ikke hensyn til mulige kønsforskelle, og mere forskning er nødvendig for at klarlægge disse forhold.

Korrespondance: *Thomas Graven-Nielsen*, Center for Sansemotorisk Interaktion (SMI), Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet, DK-9220 Aalborg Øst. E-mail: tgn@hst.aau.dk

Antaget: 28. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kjølner M, Rasmussen NK. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
2. Bingefors K, Isacson D. Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain – a gender perspective. *Eur J Pain* 2004;8:435-50.
3. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996;65:123-67.
4. Holdcroft A, Berkley KJ. Sex and gender differences in pain and its relief. I: McMahon SB, Koltzenburg M. *Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1181-97.
5. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998;74:181-7.
6. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA et al. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999;81:225-35.
7. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004;8:413-25.
8. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4867-72.
9. Cicero TJ, Nock B, O'Connor L et al. Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:695-701.
10. Weisse CS, Sorum PC, Sanders KN et al. Do gender and race affect decisions about pain management? *J Gen Intern Med* 2001;16:211-7.