GENDER OPEN REPOSITORIUM

Biologische und psychosoziale Einflussfaktoren auf geschlechterbezogene Unterschiede beim Schmerz

Icenhour, Adriane; Elsenbruch, Sigrid; Benson, Sven

2015

https://doi.org/10.25595/42

Veröffentlichungsversion / published version
Zeitschriftenartikel / journal article

Empfohlene Zitierung / Suggested Citation:

Icenhour, Adriane; Elsenbruch, Sigrid; Benson, Sven: *Biologische und psychosoziale Einflussfaktoren auf geschlechterbezogene Unterschiede beim Schmerz*, in: Gender : Zeitschrift für Geschlecht, Kultur und Gesellschaft, Jg. 7 (2015) Nr: 2, 11-28. DOI: https://doi.org/10.25595/42.

Diese Publikation wird zur Verfügung gestellt in Kooperation mit dem Verlag Barbara Budrich.

Nutzungsbedingungen:

Dieser Text wird unter einer CC BY ND 4.0 Lizenz (Namensnennung - Keine Bearbeitung) zur Verfügung gestellt. Nähere Auskünfte zu dieser Lizenz finden Sie hier:

https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/legalcode.de

Terms of use:

This document is made available under a CC BY ND 4.0 License (Attribution - NoDerivates). For more information see:

https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/legalcode.en

GenderOpen – Repositorium für die Geschlechterforschung: www.genderopen.de

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN

HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

Schwerpunkt

Adriane Icenhour, Sigrid Elsenbruch, Sven Benson

Biologische und psychosoziale Einflussfaktoren auf geschlechterbezogene Unterschiede beim Schmerz

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien dokumentieren, dass Frauen deutlich häufiger von chronischen Schmerzen betroffen sind als Männer. Die Ursachen und Mechanismen, die diesen Geschlechtsunterschieden zugrunde liegen, werden jedoch erst seit einigen Jahren systematisch untersucht. Aktuell geht man von einem multifaktoriellen Schmerzmodell aus, dem zufolge biologische, psychologische und soziale Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen zusammenwirken und auf die Geschlechtsunterschiede potenziell zurückführbar sind. In diesem Beitrag wird auf der Basis des bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells die aktuelle, sehr komplexe Befundlage zu Geschlechtsdifferenzen bei Schmerzen dargestellt. Am Beispiel des Reizdarmsyndroms wird das Zusammenwirken biologischer und psychosozialer Einflüsse verdeutlicht und es werden offene Fragen thematisiert, aus denen zentrale Erkenntnisse für ein tieferes Verständnis des komplexen Themenbereichs geschlechtsbezogener Unterschiede bei Schmerzen gewonnen werden können.

Schlüsselwörter
chronische Schmerzen, Geschlechtsdifferenzen, Gender, Reizdarmsyndrom, bio-psycho-soziales Krankheitsmodell

Summary

Biological and psychosocial influences on sex-/gender-associated differences in pain

Epidemiological studies document distinctly higher prevalence rates for chronic pain in women compared to men. However, the causes of these differences have only recently started to be systematically investigated and the findings are proving to be very complex. A multifactorial pain model is currently postulated, whereby biological, psychological and social factors interact in the development and persistence of pain. Based on a bio-psycho-social model, results of sex/gender differences in pain and their potential causes and mechanisms are reviewed. Taking irritable bowel syndrome as an example in the field of chronic pain, further insight into the interaction between biological and psychosocial factors is provided and open questions are raised to gain a deeper understanding of the complex field of sex-/gender-associated differences in pain.

Keywords
chronic pain, sex differences, gender, irritable bowel syndrome, bio-psycho-social model

1 Einleitung

Schmerz ist ein Leitsymptom zahlreicher Erkrankungen und jedem Menschen als unangenehme Erfahrung nur allzu vertraut. Akut wirken Schmerzen protektiv als Warnsignal für eine potenzielle Schädigung des Organismus und erlauben so ein adaptives Verhalten im Sinne einer Schonung der betroffenen Körperregion oder Vermeidung schmerzauslösender Reize. Allerdings kann Schmerz auch weitgehend unabhängig von der ur-

sprünglichen Ursache anhalten, seine eigentliche Warn- und Schutzfunktion verlieren und als chronisches Schmerzsyndrom einen eigenständigen Krankheitswert erlangen (Niv/Devor 2004).

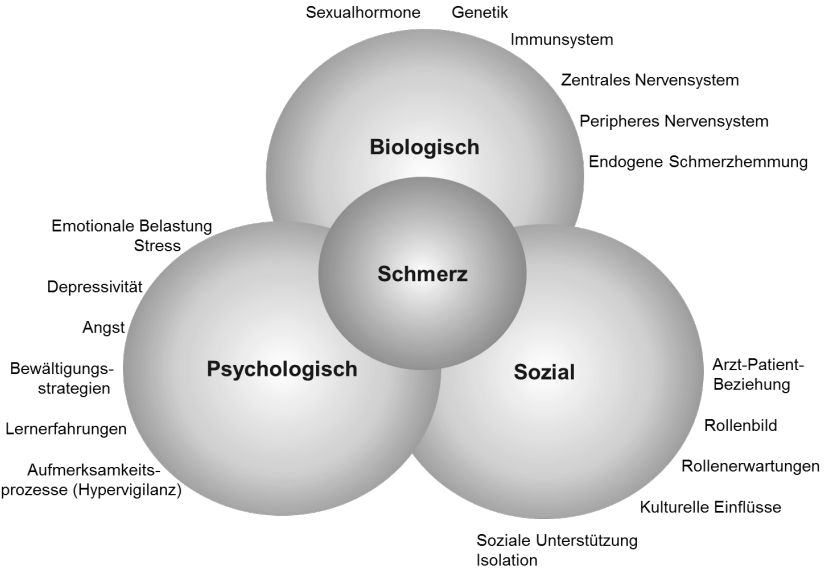
Wie weit verbreitet Schmerzen in der deutschen Bevölkerung sind, illustriert eine repräsentative Umfrage des Robert Koch-Instituts im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (Bellach/Knopf/Thefeld 1998). Dort gaben mehr als 90 % der Befragten an, innerhalb der vorangegangenen zwölf Monate unter Schmerzen gelitten zu haben, nur 9 % hatten nach eigenen Angaben keinerlei Schmerzen erlebt. Dieser Befund deckt sich nicht nur mit unserem Alltagserleben, sondern verdeutlicht auch die breite Relevanz des Themas für die Medizin, Psychologie, Soziologie und Gesundheitsökonomie. Die Erhebung ergab zudem, dass Frauen, unabhängig von Schmerzlokalisation und Alter, signifikant häufiger von Schmerzen betroffen waren als Männer (Bellach/Ellert/Radoschewski 2000). Umso mehr erstaunt es, dass die systematische experimentelle Untersuchung dieser Unterschiede in Bezug auf Schmerzen lange Zeit vernachlässigt wurde (Mogil 2012). Das in der Schmerzforschung führende Journal *PAIN* veröffentlichte hierzu 2005 durchaus selbstkritisch einen Übersichtsartikel (Mogil/Chanda 2005). Diesem zufolge basierten nahezu 80 % der in *PAIN* publizierten tierexperimentellen Befunde ausschließlich auf an männlichen Versuchstieren gewonnenen Ergebnissen, lediglich 4 % untersuchten gezielt Geschlechtsunterschiede. Dieses Ungleichgewicht, das sich in gleicher Weise auch bei Humanstudien zeigte, kann problematisch sein, wenn an männlichen Probanden oder Versuchstieren gewonnene Erkenntnisse, beispielsweise in Bezug auf die Wirkung von Schmerzmedikamenten, auf Patientinnen übertragen werden. Erst in den vergangenen Jahren steigt mit zunehmender Sensibilisierung für die breite Relevanz des Themas auch die Anzahl von Untersuchungen, die sich explizit mit Geschlechtsdifferenzen und ihren Ursachen befassen (Mogil 2012). Aktuelle wissenschaftliche Modelle gehen dabei von einem komplexen Zusammenwirken psychosozialer und biologischer Faktoren aus und bieten so nicht nur Erklärungsansätze für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzsyndromen, sondern auch eine wissenschaftliche Basis für die Untersuchung von geschlechterbezogenen Unterschieden beim Schmerz (Hurley/Adams 2008; siehe Kap. 2).

Der Beitrag gibt auf der Basis eines bio-psycho-sozialen Schmerzmodells einen Überblick über die aktuelle wissenschaftliche Befundlage zu Geschlechtsunterschieden beim Schmerz. In diesem narrativen Review werden basierend auf einer selektiven Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed schlaglichtartig einzelne Aspekte beleuchtet, ohne Anspruch auf Vollständigkeit der Darstellung dieses komplexen Themengebiets zu erheben. Nach einer allgemeinen Einführung in die unterschiedlichen Facetten des Schmerzes und in das Themenfeld chronischer Schmerzen stehen insbesondere die Einflüsse biologischer und psychosozialer Faktoren im Fokus. Ihr wechselseitiges Zusammenwirken wird am Beispiel des Reizdarmsyndroms, einer funktionellen gastrointestinalen Schmerzerkrankung, von der Frauen deutlich häufiger betroffen sind, näher beleuchtet. Basierend darauf werden offene Fragestellungen angesprochen, aus denen zentrale Erkenntnisse für ein tieferes Verständnis des für die Medizin wie auch für angrenzende Fächer relevanten Themenbereichs geschlechtsassoziierter Unterschiede bei Schmerzen gewonnen werden können.

2 Was ist Schmerz?

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung einhergeht oder so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ (www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain; Übersetzung durch die Autor_innen). Diese Definition unterstreicht nicht nur, dass Schmerz eine subjektive Empfindung darstellt, sondern weit mehr bedeutet als reine Nozizeption, also die Wahrnehmung (potenziell) schädigender Ereignisse, und auch unabhängig von einer tatsächlichen Schädigung erlebt werden kann. Diesem Verständnis von Schmerz liegt ein bio-psycho-soziales Krankheitsmodell zugrunde, das insbesondere die Betrachtung chronischer Schmerzen maßgeblich beeinflusst hat (Gatchel et al. 2007). Das bio-psycho-soziale Schmerzmodell fokussiert über die klassische Betrachtung der Schmerzursache als objektivierbare organische Struktur- und Funktionsstörung hinaus auf die komplexe Interaktion biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren und berücksichtigt somit auch das subjektive Erleben Betroffener sowie soziokulturelle Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können (Gatchel et al. 2007; siehe Abb. 1). Das Erleben von Schmerz umfasst demnach mehrere Komponenten, was die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betrachtungsweise unterstreicht: Neben einer sensorisch-diskriminativen Komponente (Wo fühle ich den Schmerz? Wie intensiv ist er? Ist er drückend, ziehend, stechend?) beinhaltet das Schmerzerleben eine emotionale Komponente (Wie unangenehm ist der Schmerz?), die maßgeblich den Leidensaspekt bei Schmerz reflektiert. Darüber hinaus beeinflussen kognitive Bewertungsprozesse (Was hat den Schmerz verursacht? Was kann ich dagegen tun? Kenne ich diese Erfahrung aus der Vergangenheit?) und motivationale Komponenten (Wie sehr möchte ich den Zustand ändern oder in Zukunft vermeiden?) das subjektive Erleben von Schmerz. Schließlich resultiert das Schmerzerleben in Verhaltensänderungen, einer behavioralen Komponente. Dazu gehört das Vermeiden potenziell Schmerz auslösender Situationen, die Inanspruchnahme einer ärztlichen Behandlung, der Beginn oder Abbruch einer Therapie. Die Komplexität von Schmerzphänomenen macht deutlich, dass im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede und deren mögliche Ursachen auf jeder Ebene des Schmerzerlebens, der -bewertung und des -verhaltens Unterschiede zwischen Männern und Frauen denkbar sind.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des bio-psycho-sozialen Schmerzmodells und möglicher Einflussfaktoren auf Geschlechtsunterschiede beim Schmerz



Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach Gatchel et al. 2007.

3 Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzerkrankungen stellen weltweit ein erhebliches Gesundheitsproblem dar. Aktuelle Schätzungen gehen von über zwölf Millionen Menschen in der Bundesrepublik aus, die unter chronischen Schmerzen leiden und in deren Folge von Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben betroffen sind, bis zu fünf Millionen Menschen gelten als stark beeinträchtigt (Häuser et al. 2014). Neben dem persönlichen Leiden und teils schwerwiegenden Einbußen in der Lebensqualität stellen chronische Schmerzsyndrome eine erhebliche volkswirtschaftliche Belastung dar. So werden die durch chronische Schmerzen verursachten direkten und indirekten Kosten in Deutschland auf jährlich bis zu 30 Milliarden Euro geschätzt (Häuser et al. 2014). Nicht zuletzt stehen vielen Betroffenen bis heute langfristig wirksame Therapieoptionen nur eingeschränkt zur Verfügung (Häuser et al. 2014). Für die meisten chronischen Schmerzerkrankungen wird ein Zeitkriterium mit dem Auftreten von Schmerzen von mindestens drei bzw. sechs Monaten zugrunde gelegt (Breivik et al. 2006). Andere Chronifizierungsmodelle berücksichtigen darüber hinaus die Auftretenshäufigkeit der Schmerzen, ihre Dauer, Intensitätswechsel und die Lokalität (Kröner-Herwig et al. 2011) oder stellen psychologische Aspekte wie das durch Schmerzen verursachte emotionale Leiden stärker in den

Vordergrund (Häuser et al. 2014). Chronischer Schmerz ist ein sehr komplexes Phänomen, dessen Ätiologie und Pathophysiologie nach wie vor nicht abschließend verstanden sind. Dem wechselseitigen Zusammenwirken unterschiedlicher Einflussfaktoren werden multimodale Erklärungsmodelle wie das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell (siehe Kap. 2; Abb. 1) am besten gerecht, aus dem sich mögliche Ursachen von Geschlechtsdifferenzen bei Schmerzen ableiten lassen.

4 Geschlechtsdifferenzen in der klinischen und epidemiologischen Forschung

Befunde aus großen epidemiologischen Studien belegen übereinstimmend eine höhere Prävalenz chronischer Schmerzen bei Frauen. Auch in der Allgemeinbevölkerung berichten Frauen von einer größeren Anzahl und Ausprägung von Schmerzsymptomen, geben mehr von Schmerzen betroffene Körperareale an, begeben sich häufiger aufgrund von Schmerzen in medizinische Behandlung und nehmen signifikant mehr Analgetika ein (Fillingim et al. 2009). Der einleitend erwähnte Bundes-Gesundheitssurvey, in dessen Rahmen 7 124 Bundesbürger_innen befragt wurden, stellte eindrücklich fest, dass Frauen in allen Schmerzlokalisationen und in allen Altersgruppen eine höhere Schmerzprävalenz aufwiesen (Bellach/Ellert/Radoschewski 2000). Äquivalent dazu findet sich ein höherer Anteil weiblicher Betroffener auch bei zahlreichen der häufigsten chronischen Schmerzerkrankungen, darunter Rückenschmerzen, Migräne, Arthritis und Erkrankungen des Bewegungsapparates (Mogil 2012) sowie dem durch chronische Unterbauchschmerzen charakterisierten Reizdarmsyndrom, von dem in westlichen Industrienationen überwiegend Frauen betroffen sind (Drossman et al. 2002; siehe Kap. 7).

5 Geschlechtsdifferenzen in der experimentellen Schmerzforschung

Experimentelle Schmerzstudien erlauben die Untersuchung geschlechtsbezogener Unterschiede unter kontrollierten Bedingungen, sodass potenzielle Einflussfaktoren jenseits des biologischen Geschlechts identifiziert, ausgeschlossen oder kontrolliert werden können. Durch die Applikation thermischer (z. B. Hitze, Kälte), chemischer (z. B. Capsaicin) oder mechanischer (z. B. Druck) Schmerzreize werden in experimentellen Schmerzstudien üblicherweise Maße wie die Schmerzschwelle, die Schmerztoleranz, die empfundene Schmerzintensität oder der Grad der Aversivität des Schmerzes erhoben. Diese unterschiedlichen Maße geben Aufschluss über verschiedene Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung, die sensorische, kognitive und affektive Komponenten des Schmerzes widerspiegeln (siehe Kap. 2). Experimentelle Schmerzmodelle liefern wichtige Befunde, die das Verständnis der Pathophysiologie chronischer Schmerzerkrankungen erweitern, sie werden auch herangezogen, um mögliche Ursachen für Geschlechtsdifferenzen beim Schmerz zu untersuchen. Eine Übersichtsarbeit

fasst die aktuelle Befundlage aus 120 Studien zu Geschlechtsdifferenzen bei Gesunden in experimentellen Schmerzmodellen systematisch und methodisch hochwertig zusammen und würdigt sie kritisch (Racine et al. 2012a). Die Analyse ergab, dass Frauen nicht in allen Schmerzmodalitäten und auch nicht konsistent niedrigere Schmerzschwellen aufwiesen als Männer. Auch in der Bewertung der Intensität und Aversivität von Schmerzreizen zeigten sich in den verschiedenen Modalitäten oft keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Autor_innen kamen zu der Einschätzung, dass die vergangenen zehn Jahre experimenteller Schmerzforschung kein klares und konsistentes Muster erbracht haben und die Schlussfolgerung aus früheren Arbeiten, gesunde Frauen seien per se schmerzsensitiver als Männer, so nicht gezogen werden kann. Die Uneinheitlichkeit der Befunde in Abhängigkeit von der Schmerzmodalität und der erhobenen Zielparameter spricht eindeutig gegen das Konzept einer generell höheren Schmerzsensitivität bei gesunden Frauen in Laborstudien (Racine et al. 2012a). Kritisch bleibt anzumerken, ob Befunde an gesunden Proband_innen aus experimentellen Schmerzstudien auf die Situation im klinischen Kontext übertragbar sind und optimale Modelle zur Untersuchung von Geschlechtsdifferenzen im Schmerzerleben, besonders bei chronischem Schmerz, darstellen.

6 Mögliche Ursachen für Geschlechtsunterschiede beim Schmerz

Das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell ermöglicht die Betrachtung vielseitiger Einflussfaktoren auf Schmerz und trägt einer wichtigen Differenzierung Rechnung, die im Zusammenhang mit Geschlechtsunterschieden von zentraler Bedeutung ist. Im englischen Sprachgebrauch unterscheidet man zwischen *sex* als biologischem Geschlecht, dem physiologische, anatomische und chromosomale Eigenschaften zugeordnet werden, und *gender*, einem sehr viel komplexeren Konzept, das psychologische, soziokulturelle und politische Faktoren des Geschlechts, beispielsweise die gesellschaftlich geprägte Geschlechtsidentität und Geschlechterrollen, umfasst. Während es sich bei *sex* um eine dichotome Variable handelt, versteht man *gender* als Kontinuum von ausschließlich femininen bis hin zu ausschließlich maskulinen Charakteristika, auf dem ein Individuum jede Ausprägung aufweisen kann (Greenspan et al. 2007). Die biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren sollen nachfolgend beispielhaft und ohne Anspruch auf Vollständigkeit skizziert werden. Dabei dient ihre getrennte Betrachtung nur der Vereinfachung, ist jedoch artifiziell und wird den tatsächlichen komplexen Wechselwirkungen nicht gerecht.

6.1 Biologische Faktoren

Ein zentraler Unterschied zwischen Männern und Frauen liegt in der Konzentration der Sexualhormone Estradiol, Progesteron und Testosteron. Neben ihrer Rolle an reproduktiven Prozessen haben Sexualhormone multiple Einflüsse auf das zentrale und periphere Nervensystem und spielen potenziell eine entscheidende Rolle bei Schmerzen.

Männer und Frauen unterscheiden sich neben der Konzentration auch in der zeitlichen Variation ihrer Sexualhormonspiegel. Besonders der weibliche Estradiolspiegel ist starken Schwankungen während und nach einer Schwangerschaft und mit Eintreten der Menopause, aber auch im monatlichen Verlauf des Menstruationszyklus unterworfen. Mehrere Befunde zeigen, dass sich mit der Zyklusphase die Ausprägung der Schmerzsymptomatik beim Reizdarmsyndrom (siehe Kap. 7), bei Kopfschmerzen oder Fibromyalgie verändert (Fillingim et al. 2009). Auch hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft wurden mit einem veränderten Schmerzerleben bei Frauen assoziiert. So nimmt Migräne in der Frequenz und Intensität während der Schwangerschaft ab, steigt jedoch post partum deutlich an, wenn die Estradiolkonzentration einen deutlichen Abfall zeigt (Fillingim et al. 2009). Nicht zuletzt liegen Studien aus der experimentellen Schmerzforschung vor, die von Unterschieden in den Schmerzschwellen in Abhängigkeit von der Zyklusphase berichten und tendenziell eine höhere Sensitivität bei Frauen in Phasen mit sinkenden Hormonkonzentrationen beobachten (Racine et al. 2012b). Ein deutliches Bild ergibt sich aus dem Einfluss der Sexualhormone auf das Immunsystem, das im Kontext Schmerz von zentraler Bedeutung sein kann. Frauen zeigen generell höhere inflammatorische Reaktionen als Männer (Straub 2007). Hormonelle Einflüsse, besonders die des Estradiols, könnten das erhöhte Risiko von Frauen für chronisch-entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis, die mit Schmerzen einhergehen, erklären (Straub 2007). Der Einfluss des Estradiols könnte auch auf seine modulierende Wirkung auf die Neurotransmitter Glutamat, Serotonin und Dopamin im zentralen Nervensystem zurückzuführen sein, die mit der Schmerzverarbeitung assoziiert sind (Fillingim et al. 2009). Auch die Interaktion zwischen Sexualhormonen und dem endogenen Opioid-System ist gut belegt und Geschlechtsunterschiede bei der endogenen Schmerzinhibition sind dokumentiert. So zeigten in einer Positronen-Emissions-Tomographie-(PET-)Studie Frauen verglichen mit Männern zentralnervös geringere Opioid-Ausschüttungen in Reaktion auf experimentelle Schmerzreize (Zubieta et al. 2002). Eine andere PET-Studie dokumentierte, dass Frauen in Phasen mit hohen Estradiolspiegeln eine höhere basale μ-Opioid-Rezeptorverfügbarkeit sowie eine höhere, mit der von Männern vergleichbare, endogene Opioid-Transmission in Reaktion auf Schmerzreize aufwiesen. Bei niedrigen Estradiolspiegeln hingegen zeigten Frauen sowohl basal als auch in Reaktion auf Schmerzreize eine reduzierte Opioid-Transmission. Die Estradiol-assoziierte Variation korrelierte mit der sensorischen und emotionalen Schmerzbewertung, was einen direkten Einfluss des Sexualhormons nahelegt (Smith et al. 2006). Die beschriebenen PET-Studien thematisieren die zunehmend bedeutsame Frage, ob Geschlechtsdifferenzen beim Schmerz auf Unterschiede in der neuralen Schmerzverarbeitung zurückzuführen sind. Mehrere Hirnbildgebungsstudien geben Hinweise auf überlappende, aber auch geschlechtsspezifische Aktivierungsmuster in Reaktion auf experimentelle Schmerzreize, vor allem im somatosensorischen und präfrontalen Cortex und der Insula (Derbyshire et al. 2002; Moulton et al. 2006; Benson et al. 2012), also Hirnregionen, die mit sensorischen sowie kognitiv-emotionalen Komponenten der Schmerzverarbeitung assoziiert sind. Mehr Forschung im Bereich der Hirnbildgebung erscheint vielversprechend, um zentralnervöse Mechanismen der Schmerzverarbeitung und darin begründete Geschlechtsunterschiede besser zu verstehen (vgl. auch Kap. 7).

Auch genetische Einflüsse und ihre komplexe Interaktion mit anderen biologischen Faktoren scheinen relevant zu sein, ihre Untersuchung birgt vielversprechende klinische Implikationen. So konnte bei Frauen mit zwei varianten Allelen des Melanocortin-1-Rezeptor-(MC1R-)Gens durch Gabe eines κ-Opioids eine deutliche Schmerzreduktion erzielt werden, jedoch nicht bei Männern mit gleicher Genvariante (Mogil et al. 2003). Im Tiermodell zeigten sich zudem geschlechtsabhängige Einflüsse auf G-Protein-gekoppelte, einwärts strömende Kalium-(GIRK-)Kanäle, die basale Unterschiede in der Schmerzsensitivität vermitteln könnten, denen aber auch eine zentrale Rolle bei der Reaktion auf Analgetika zukommt (Wiesenfeld-Hallin 2005). Schließlich sprechen estradiolinduzierte inhibitorische Einflüsse auf die Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Gentranskription, die an der endogenen Opioidregulation beteiligt ist (Xie/Ho/Ramsden 1999), für eine enge Interaktion genetischer und hormoneller Einflüsse auf das Schmerzerleben.

Obwohl auch psychologische Vorgänge als zentralnervös vermittelt letztlich auf neurobiologischen Prozessen beruhen, werden sie im Folgenden als eigenständige Faktoren diskutiert. Hier wird deutlich, dass biologische, psychologische sowie soziokulturelle Aspekte des Schmerzes eng verwoben sind und in der Praxis nicht als voneinander unabhängig betrachtet werden dürfen.

6.2 Psychologische Faktoren

Der Einfluss kognitiver und affektiver Faktoren auf das Schmerzerleben ist gut belegt und ihre Relevanz im Zusammenhang mit Geschlechtsdifferenzen erscheint wahrscheinlich (Myers/Riley/Robinson 2003). Frauen sind signifikant häufiger von affektiven Störungsbildern wie Angststörungen und Depressionen betroffen als Männer (Munce/Stewart 2007). Diese Erkrankungen treten häufig komorbid mit chronischen Schmerzen auf, erhöhen den Leidensdruck und verschlechtern die Prognose (Breivik et al. 2006). Im Widerspruch zur Hypothese, dass eine höhere Ängstlichkeit zu einem erhöhten Risiko für chronische Schmerzerkrankungen bei Frauen beitragen könnte, stehen jedoch Befunde, nach denen der Zusammenhang zwischen Angst und Schmerz bei Männern enger zu sein scheint als bei Frauen (Fillingim et al. 2009). Sowohl in experimentellen Schmerzmodellen als auch bei chronischen Schmerzen und Studien zur Therapieeffizienz war Ängstlichkeit bei Männern stärker mit dem Ausmaß von Schmerz assoziiert als bei Frauen (Jones/Zachariae, 2004; Robinson et al. 2005). Ein mit Ängstlichkeit verwandtes Konstrukt beschreibt die Angst-Sensitivität, die sich besonders auf angstbezogene körperliche Symptome bezieht. Wiederholt wurde eine höhere Angst-Sensitivität bei Frauen beschrieben und ein Zusammenhang zu experimentellem und klinischem Schmerz beobachtet (Stewart/Asmundson 2006). Beispielsweise war in einer Studie zu Brustschmerzen eine höhere Angst-Sensitivität bei Frauen mit einem größeren Ausmaß an Schmerzen assoziiert. Allerdings schien dieser Effekt durch die generelle Tendenz vermittelt zu sein, körperliche Empfindungen negativ zu interpretieren (Keogh et al. 2004). Inwiefern Interaktionen mit kognitiven Bewertungsprozessen einen Einfluss haben, bleibt Gegenstand aktueller Forschung. So werden ungünstige *Coping*-Strategien als ein Faktor diskutiert, der zu Geschlechtsunterschieden beim Schmerz beitragen kann (Jackson et al. 2005). *Coping* fasst kognitive Bewältigungsstile zusammen, um mit ei-

nem unerwünschten Zustand umzugehen. Besonders der katastrophisierende Umgang mit Schmerz, also Schmerzen und ihre Folgen als übermäßig bedrohlich einzustufen, gilt als problematisch und wird häufiger von Frauen gezeigt (Edwards et al. 2004). Im experimentellen Schmerzbereich vermittelte das Ausmaß des Katastrophisierens Geschlechtsdifferenzen im Zusammenhang mit alltäglich erlebtem Schmerz, ein direkter Zusammenhang zur Schmerzsensitivität konnte jedoch nicht konsistent aufgezeigt werden (Edwards et al. 2004). Bei einer Befragung zu klinischem Schmerz in der Adoleszenz setzten Mädchen verglichen mit Jungen häufiger internalisierende, katastrophisierende und problemfokussierte *Coping*-Strategien ein, wohingegen Jungen eher externalisierten und Ablenkung suchten. Diese Unterschiede vermittelten Geschlechtsdifferenzen im klinischen Schmerzerleben (Keogh/Eccleston 2006). In einer Untersuchung zur Osteoarthritis berichteten Frauen von stärkeren Schmerzen, stärkeren Einschränkungen und zeigten mehr Schmerzverhalten. Ein höheres Maß des Katastrophisierens wurde als Mediator für die Geschlechtsdifferenzen in schmerzbezogenen Parametern identifiziert (Keefe et al. 2000), sodass Geschlechtsdifferenzen im Schmerzerleben zumindest teilweise über unterschiedliche Bewältigungsstrategien erklärbar sind. Einschränkend bleibt festzuhalten, dass auch hier Einflüsse mitwirken, die zu einer Überschätzung tatsächlicher Geschlechtsunterschiede führen können. So ist gut belegt, dass Frauen generell eher über Schmerzen als belastendes Symptom berichten und bei Beschwerden eher professionelle Hilfe in Anspruch nehmen als Männer (Fillingim et al. 2009). Dieser Umstand hat Auswirkungen auf psychologische Prozesse wie die Schmerzbewältigung und spiegelt zugleich klare soziokulturelle Komponenten wider, deren Einfluss nachfolgend thematisiert wird.

6.3 Soziale Faktoren

Soziale Normen und Rollenerwartungen wie die der Geschlechterrolle werden als Einflussfaktoren auf Schmerz diskutiert. Eine eher männliche Rollennorm wird mit höherer Schmerztoleranz bei Männern, das Stereotyp der Frauenrolle mit einem vermehrten Ausdrücken von Schmerz assoziiert (Myers/Riley/Robinson 2003). Eine Untersuchung zu schmerzspezifischen Rollenbildern zeigte, dass beide Geschlechter Frauen als schmerzsensitiver und weniger schmerztolerant einschätzten und angaben, Frauen seien gewillter, Schmerzen zu berichten (Robinson et al. 2001). Eine andere Studie dokumentierte, dass die Bereitschaft, Schmerz zu verbalisieren, mit der Schmerzschwelle und der Schmerztoleranz gegenüber thermischen Reizen assoziiert war und eine vom biologischen Geschlecht unabhängige Ursache beobachteter Geschlechtsdifferenzen in diesen Schmerzmaßen darstellte (Wise et al. 2002). Frauen und Männer stimmten in einer weiteren Untersuchung überein, dass der „ideale" Mann mehr Schmerz tolerieren können muss als die „ideale" Frau. Männer, die sich mit einem solchen Rollenbild identifizierten, wiesen tatsächlich eine höhere Schmerztoleranz auf (Pool et al. 2007). Derartige schmerzassoziierte Geschlechterstereotype und ihr Einfluss auf das Schmerzerleben sind auch kulturellen Einflüssen unterworfen (Greenspan et al. 2007; Racine et al. 2012b). Tatsächlich zeigten sich in Vergleichen asiatischer und US-amerikanischer Teilnehmer_innen nicht nur deutliche Unterschiede bezüglich geschlechtsbezogener Rollenerwartungen an das Schmerzverhalten (Nayak et al. 2000; Hobara 2005), diese

waren auch mit der Schmerztoleranz weiblicher und männlicher Versuchspersonen assoziiert (Nayak et al. 2000).

Auch das Geschlecht der Versuchsleitung hat einen Einfluss auf Rollenerwartungen und möglicherweise auch auf den Schmerz. So gaben männliche Probanden in mehreren Untersuchungen höhere Schmerzschwellen an und berichteten weniger Schmerzen, wenn die Untersuchung von einer Versuchsleiterin durchgeführt wurde. Dieser Effekt ließ sich durch eine hohe äußerliche Attraktivität der Versuchsleiterin noch steigern (Fillingim et al. 2009). Bei aller gebotenen Vorsicht bezüglich der Übertragbarkeit experimenteller Untersuchungen auf den klinischen Alltag kann auch die Arzt-Patient-Interaktion, die den Krankheits- und Therapieverlauf maßgeblich beeinflusst, von derartigen Geschlechterkonstellationen beeinflusst werden. Neben allgemeinen Aspekten der sozialen Interaktion können Geschlechtereffekte in der medizinischen Versorgung weitreichende Folgen haben. So erhielten in einer Untersuchung Patientinnen, die wegen abdomineller Schmerzen eine Notaufnahme aufsuchten, unabhängig vom Geschlecht der/des Behandlenden mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit Schmerzmittel als Männer mit vergleichbarer Symptomatik (Chen et al. 2008). Eine Studie mit Medizinstudierenden konnte aufzeigen, dass, wenn es sich bei einem fiktiven Fall von Nackenschmerz um eine weibliche Betroffene handelte, männliche wie auch weibliche Studierende mit einer höheren Wahrscheinlichkeit unspezifische somatische Diagnosen stellten, psychosoziale Variablen erfragten und eher analgetische, aber auch psychoaktive Substanzen verschrieben als bei einem männlichen Patienten. Geschlechterrollen und geschlechtsbezogene Rollenerwartungen scheinen demnach auch im klinischen Kontext eine bedeutsame Rolle zu spielen und könnten einen Erklärungsansatz für eine mögliche medizinische Fehl- oder Unterversorgung von Frauen mit Schmerzen liefern (Hoffmann/Tarzian 2001). Nicht zuletzt sind für eine adäquate Versorgung weiblicher wie männlicher Betroffener auch kulturelle Einflüsse auf das Schmerzverhalten und das Verbalisieren von Schmerz im klinischen Kontext zu berücksichtigen (Nayak et al. 2005; Racine et al. 2012b).

7 Geschlechtsdifferenzen und ihre Ursachen am Beispiel des Reizdarmsyndroms

Chronische oder rezidivierende abdominelle Schmerzen sind ein charakteristisches Merkmal funktioneller Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, deren Symptomatik sich auf keine nachweisbare organische Ursache zurückführen lässt. Das Reizdarmsyndrom zählt mit einer Prävalenz von ca. 12 % zu den häufigsten funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen (Drossman et al. 2002). In westlichen Industrieländern wird das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern auf 2–3:1 geschätzt, wobei diese Zahlen lediglich diejenigen Betroffenen miteinbeziehen, die aufgrund ihrer Beschwerden medizinische Hilfe in Anspruch nehmen (Drossman et al. 2002). In der Gesamtbevölkerung scheint die Prävalenz bei Frauen nicht ganz so deutlich erhöht zu sein, was dafür spricht, dass Frauen eher dazu tendieren, Symptome zu berichten und Hilfe zu beanspruchen (Drossman et al. 2002). Hier zeigt sich wie auch bei anderen Befunden zum Schmerz

die Gefahr einer Überschätzung von Prävalenzraten bei Frauen (siehe Kap. 6.2). Interessanterweise finden sich in Studien aus asiatischen Ländern oft keine Geschlechtsdifferenzen oder sogar höhere Raten männlicher Betroffener (Gwee et al. 2004), sie legen also die mögliche Relevanz soziokultureller Einflüsse nahe. Die Prävalenz für komorbid auftretende psychische Störungen, insbesondere Angststörungen und Depressionen, ist wie bei anderen chronischen Schmerzsyndromen deutlich erhöht und Patientinnen sind signifikant häufiger betroffen als Patienten (North et al. 2007). Das Reizdarmsyndrom ist eng mit Einbußen in der Lebensqualität assoziiert. Sie ist bei Patient_innen mit Reizdarmsyndrom verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, aber auch mit Betroffenen anderer chronischer Erkrankungen teilweise deutlich reduziert (Mönnikes 2011), Patientinnen scheinen auch hier stärker belastet zu sein (Simren et al. 2001). Wie bei allen chronischen Schmerzsyndromen (siehe Kap. 3) wird auch für die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms ein dysfunktionales Zusammenspiel aus biologischen und psychosozialen Faktoren angenommen (Elsenbruch 2011). Dieses Zusammenspiel wird über die bidirektionale Kommunikation zwischen dem zentralen und dem enterischen Nervensystem gesteuert und über periphere wie auch zentralnervöse Mechanismen vermittelt, wie Arbeiten mit bildgebenden Verfahren nahe legen (Elsenbruch et al. 2010a, b). Die Gehirn-Darm-Interaktion zeigt sich beispielsweise im Einfluss, den negative Emotionen wie Stress oder Angst auf die Darmmotorik und die Sensorik von Reizen aus dem Darm nehmen können. Entsprechend beruhen Geschlechtsdifferenzen in der Prävalenz des Reizdarmsyndroms wahrscheinlich auf einer komplexen Interaktion biologischer und psychosozialer Faktoren. So könnte aufgrund ihrer direkten Einflüsse auf die viszeralen Organe, aber auch auf das zentrale Nervensystem die Rolle weiblicher Sexualhormone besonders im Zusammenhang mit der viszeralen Sensitivität von zentraler Bedeutung sein. Tatsächlich berichten äquivalent zu Befunden in anderen Schmerzmodalitäten (siehe Kap. 6.1) Frauen mit Reizdarmsyndrom wie Gesunde kurz vor sowie während der Menstruation häufiger über gastrointestinale Symptome als während anderer Phasen des Menstruationszyklus. Patientinnen leiden in diesen Zyklusphasen mit sinkenden Estradiolkonzentrationen sowie in der frühen Menopause unter stärkeren Reizdarmsymptomen und besitzen eine höhere viszerale Sensitivität (Heitkemper/Chang 2009). Eine zentrale Rolle weiblicher Sexualhormone im viszeralen Schmerzgeschehen ist demnach wahrscheinlich und scheint insbesondere auf starke hormonelle Fluktuationen zurückführbar zu sein.

Ein gut dokumentierter Auslöser für das Reizdarmsyndrom sind Darminfektionen (Talley/Spiller 2002). Interessanterweise wird das Risiko für eine Chronifizierung der viszeralen Symptomatik durch psychologische Einflüsse wie Stressexposition, Depressivität und bestimmte Persönlichkeitseigenschaften offenbar erhöht (Dunlop et al. 2003). Die Tatsache, dass Frauen häufiger an einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom erkranken als Männer (Greenspan et al. 2007), könnte über die höhere Inzidenz affektiver Störungen und Stress bei Frauen erklärt werden. In der Tat wird das Reizdarmsyndrom als stressassoziierte Erkrankung betrachtet (Fukudo 2013). Stress ist nicht nur eng mit dem Beginn und der Schwere der Symptomatik assoziiert, vielmehr zeigen Patient_innen eine erhöhte Stressvulnerabilität und eine größere Belastung durch Alltagsstressoren (Whitehead et al. 1992). Es wird vermutet, dass eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, insbesondere des Corticotropin-Releasing-

Hormons (CRH) und seiner Wirkung im Gehirn wie auch im Gastrointestinaltrakt diesen Zusammenhang vermittelt (Fukudo 2013; Labus et al. 2013). Auch komorbid auftretende psychopathologische Auffälligkeiten sind möglicherweise im Sinne psychologischer Stressoren für beobachtete Geschlechtsunterschiede mitverantwortlich. Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Lebensereignissen wie physischem und psychischem Missbrauch und der Ausbildung einer Reizdarmsymptomatik. Bereits bei Gesunden ist der Anteil von Frauen mit Missbrauchserfahrungen verglichen mit Männern erhöht. Dieser Unterschied wird auch bei Frauen mit Reizdarmsyndrom verglichen mit männlichen Betroffenen deutlich (Longstreth/Wolde-Tsadik 1993). Da traumatische Erlebnisse zu einer dauerhaften Erniedrigung der Stressschwelle beitragen, könnten sie einen geschlechterabhängigen Risikofaktor für das Reizdarmsyndrom wie auch für andere funktionale Schmerzsyndrome darstellen (Afari et al. 2014). Zudem ist gut belegt, dass kindliche Traumata für psychopathologische Auffälligkeiten prädisponieren (Ehlert 2013). Faktoren wie Angst, Depressivität und akuter Stress wiederum beeinflussen nachweislich die zentralnervöse Verarbeitung viszeraler Reize bei weiblichen Betroffenen mit Reizdarmsyndrom (Elsenbruch et al. 2010a, b). Diese Einflüsse sind besonders in Hirnarealen zu beobachten, die mit der emotionalen Verarbeitung von Schmerzen assoziiert sind, was sich mit Befunden zu Geschlechtsunterschieden in der zentralnervösen Verarbeitung experimentell induzierter Schmerzreize bei Gesunden deckt (siehe Kap. 6.1). Der Einsatz bildgebender Verfahren ermöglicht die Untersuchung zentralnervöser Prozesse, die potenziell für die Pathologie des Reizdarmsyndroms und für Geschlechtsunterschiede von Relevanz sind. Erstaunlicherweise haben sich bislang nur wenige Studien mit der Untersuchung von Unterschieden zwischen Männern und Frauen bei der zentralen Verarbeitung viszeraler Stimuli befasst. Dennoch konnte wiederholt dokumentiert werden, dass bei gesunden Frauen während der Applikation viszeraler Schmerzreize vermehrt limbische und präfrontale Hirnareale aktiviert sind, die mit emotionalen Verarbeitungsprozessen assoziiert sind. Männer zeigen hingegen eine stärkere Aktivierung sensorischer Areale und Hirnstrukturen, die für eine endogene Schmerzinhibition verantwortlich sein könnten (Kern et al. 2001; Berman et al. 2006; Benson et al. 2012; Kano et al. 2013). Diese Befunde sprechen dafür, dass bei der zentralnervösen Verarbeitung viszeraler Stimuli bei gesunden Frauen vermehrt affektive Komponenten involviert sind und Schmerzreize emotional eingefärbt verarbeitet werden, was zu pathologisch relevanten Veränderungen wie der Chronifizierung beitragen könnte (Kano et al. 2013). Auch Untersuchungen bei Betroffenen mit Reizdarmsyndrom konnten aufzeigen, dass Patientinnen sowohl in Erwartung auf aversive viszerale Reize als auch während der Applikation vermehrt für die emotionale Verarbeitung verantwortliche Hirnstrukturen aktivierten, während bei Patienten stärker corticolimbische Areale aktiviert waren, die im Zusammenhang mit der Schmerzinhibition diskutiert werden (Berman et al. 2000; Naliboff et al. 2003). Befunde zur neuralen Vernetzung bei Reizdarmpatient_innen bestätigten, dass Geschlechtsdifferenzen in Erwartung auf und während schmerzhafter Reize in Netzwerken im Gehirn zu beobachten sind, die mit der emotionalen Verarbeitung assoziiert sind (Labus et al. 2008). Die Erwartung von Schmerz und die Angst vor Schmerzen scheinen zumindest teilweise über assoziative Lernprozesse vermittelt zu sein und könnten maßgeblich zur Schmerzpathogenese beitragen (De Peuter et al. 2011). Erstmalig konnten kürzlich in einem

viszeralen Schmerzmodell bei gesunden Frauen verglichen mit Männern Unterschiede in der neuralen Verarbeitung solcher schmerzassoziierter Lern- und Gedächtnisprozesse dokumentiert werden (Benson et al. 2014). In einer Folgestudie wurden Veränderungen schmerzassoziierter Lernprozesse bei Betroffenen mit Reizdarmsyndrom verglichen mit Gesunden identifiziert (Icenhour et al. 2015). Zentralnervös waren Unterschiede in der Aktivierung von Hirnarealen zu beobachten, die mit der emotionalen und kognitiven Schmerzmodulation sowie der emotionalen Gedächtnisverarbeitung in Verbindung gebracht werden. Zudem zeigte sich, dass insbesondere bei weiblichen Betroffenen Abweichungen in der neuralen Verarbeitung erlernter schmerzassoziierter Furcht eng mit Ängstlichkeit assoziiert waren (Icenhour et al. 2015). Derartige Unterschiede in neuralen emotions- und schmerzverarbeitenden Netzwerken könnten von großer Bedeutung im Zusammenhang mit der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen für das Reizdarmsyndrom sein. Trotz des Einsatzes multimodaler Therapieansätze gelingt es bislang nicht immer, Symptome zu lindern oder gar eine dauerhafte Beschwerdefreiheit zu erzielen. Zudem ist nicht klar, welche Prädiktoren zum Therapieerfolg beitragen könnten. Interessante Befunde legen nahe, dass einige pharmakologische Behandlungsoptionen bei Patientinnen wirksamer sind als bei Patienten (Chang et al. 2006), ein Effekt, der über eine unterschiedliche zentralnervöse Wirkung der Pharmaka erklärbar sein könnte. Mehr Forschung in diesem vielversprechenden Feld der Hirnforschung ist notwendig, um die dem Reizdarmsyndrom zugrunde liegenden Mechanismen besser verstehen und Therapien zielgerichtet einsetzen zu können.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Anders als in laborexperimentellen Studien, wo einzelne Einflussfaktoren unter strengen Bedingungen kontrolliert werden, treten diese in der Realität oft in eine komplexe Interaktion und können vermutlich erst durch ihr Zusammenwirken zu geschlechtsbezogenen Unterschieden bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beitragen. Obwohl deutlich wird, dass sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren für Geschlechtsunterschiede bei chronischen Schmerzen entscheidend sind, bleiben viele Fragen zu ihrem Zusammenwirken nach wie vor offen. Zukünftige experimentelle Arbeiten sollten ihren Fokus besonders auf zugrunde liegende Mechanismen und deren Bedeutung für klinisch relevantes Schmerzgeschehen legen, um das Verständnis von Geschlechtsunterschieden zu erweitern und deren Relevanz zu würdigen. Dabei kann nicht nur die tiefergehende Untersuchung geschlechtsbezogener Unterschiede bedeutsam sein, sondern auch der Fokus auf Gemeinsamkeiten im Schmerzerleben von Frauen und Männern könnte erhebliche Beiträge zu einem besseren Verständnis individueller Unterschiede beim Schmerz leisten. Nicht zuletzt gilt es, gezielte therapeutische Ansätze zu entwickeln, um Menschen mit Schmerzerkrankungen beiderlei Geschlechts effizient und langfristig helfen zu können.

Literaturverzeichnis

Afari, Niloofar; Ahumada, Sandra; Wright, Lisa; Mostoufi, Sheeva; Golnari, Golnaz; Reis, Veronica & Cuneo, Jessica. (2014). Psychological Trauma and Functional Somatic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine,* (76), 2–11. http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000010

Bellach, Bärbel-Maria; Knopf, Hiltraud & Thefeld, Wolfgang. (1998). Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98. *Gesundheitswesen*, Sonderheft 2, (60), 59–68. http://dx.doi.org/10.1007/s001030070048

Bellach, Bärbel-Maria; Ellert, Ute & Radoschewski, Michael. (2000). Epidemiologie des Schmerzes – Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, (43), 424–431.

Benson, Sven; Kotsis, Vassilios; Rosenberger, Christina; Bingel, Ulrike; Forsting, Michael; Schedlowski, Manfred; Gizewski, Elke & Elsenbruch, Sigrid. (2012). Behavioural and neural correlates of visceral pain sensitivity in healthy men and women: does sex matter? *European Journal of Pain,* (16), 349–358. http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00027.x

Benson, Sven; Kattoor, Joswin; Kullmann, Jennifer; Hofmann, Sarah; Engler, Harald; Forsting, Michael; Gizewski, Elke & Elsenbruch, Sigrid. (2014). Towards understanding sex differences in visceral pain: Enhanced reactivation of classically-conditioned fear in healthy women. *Neurobiology of Learning and Memory*, (109), 113–121. http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2013.12.014

Berman, Steven; Munakata, Julie; Naliboff, Bruce; Chang, Lin; Mandelkern, Mark; Silverman, Dan; Kovalik, Edward & Mayer, Emeran. (2000). Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *European Journal of Pain,* (4), 157–172. http://dx.doi.org/10.1053/eujp.2000.0167

Berman, Steven; Naliboff, Bruce; Suyenobu, Brandall; Labus, Jennifer; Stains, Jean; Bueller, Joshua; Ruby, Kim & Mayer, Emeran. (2006). Sex differences in regional brain responses to aversive pelvis visceral stimuli. *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology,* (291), R268–276. http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00065.2006

Breivik, Harald; Collett, Beverly; Ventafridda, Vittorio; Cohen, Rob & Gallacher, Derek. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, (10), 287–333. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009

Chang, Lin; Toner, Brenda; Fukudo, Shin; Guthrie, Elspeth; Locke, Richard; Norton, Nancy & Sperber, Ami. (2006). Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology,* (130), 1435–1446. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.071

Chen, Esther; Shofer, Frances; Dean, Anthony; Hollander, Judd; Baxt, William; Robey, Jennifer; Sease, Keara & Mills, Angela. (2008). Gender disparity in analgesic treatment of emergency department patients with acute abdominal pain. *Academic Emergency Medicine,* (15), 414–418. http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00100.x

De Peuter, Steven; Van Diest, Ilse; Vansteenwegen, Debora; Van den Bergh, Omer & Vlaeyen, Johan. (2011). Understanding fear of pain in chronic pain: interoceptive fear conditioning as a novel approach. *European Journal of Pain*, (15), 889–894. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.002

Derbyshire, Stuart; Nichols, Thomas; Firestone, Leonard; Townsend, David & Jones, Anthony. (2002). Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *The Journal of Pain,* (3), 401–411. http://dx.doi.org/10.1054/jpai.2002.126788

Drossman, Douglas. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, (130), 1377–1390. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008

Drossman, Douglas; Camilleri, Michael; Mayer, Emeran & Whitehead, William. (2002). AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, (123), 2108–2131. http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.37095

Dunlop, Simon; Jenkins, David; Neal, Keith & Spiller, Robin. (2003). Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology,* (125), 1651–1659. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.028

Edwards, Robert; Haythornthwaite, Jennifer; Sullivan, Michael & Fillingim, Roger. (2004). Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: Differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, (111), 335–341. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.012

Ehlert, Ulrike. (2013). Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, (38), 1850–1857. http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.007

Elsenbruch, Sigrid. (2011). Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, (25), 386–394. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2010.11.010

Elsenbruch, Sigrid; Rosenberger, Christina; Bingel, Ulrike; Forsting, Michael; Schedlowski, Manfred & Gizewski, Elke. (2010a). Altered emotional modulation of the neural response to visceral stimuli in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, (139), 1310–1319. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.054

Elsenbruch, Sigrid; Rosenberger, Christina; Enck, Paul; Forsting, Michael; Schedlowski, Manfred & Gizewski, Elke. (2010b). Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut*, (59), 489–495. http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.175000

Fillingim, Robert; King, Christopher; Ribeiro-Dasilva, Margarete; Rahim-Williams, Bridgett & Riley, Joseph. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The Journal of Pain,* (10), 447–485. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.001

Fukudo, Shin. (2013). Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome. *Pain*, (154), S63–70. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.008

Gatchel, Robert; Peng, Yuan Bo; Peters, Madelon; Fuchs, Perry & Turk, Dennis. (2007). The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions. *Psychological Bulletin,* (133), 581–624. http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581

Greenspan, Joel; Craft, Rebecca; LeResche, Linda; Arendt-Nielsen, Lars; Berkley, Karen; Fillingim, Roger; Gold, Michael; Holdcroft, Anita; Lautenbacher, Stefan; Mayer, Emeran; Mogil, Jeffrey; Murphy, Anne; Traub, Richard & the Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain,* (132), S26–45. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.014

Gwee, Kok-Ann; Wee, Sharon; Wong, Mee-Lian & Png, Damian. (2004). The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an Asian urban community. *American Journal of Gastroenterology,* (99), 924–931. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04161.x

Häuser, Winfried; Schmutzer, Gabriele; Henningsen, Peter & Brähler, Elmar. (2014). Chronische Schmerzen. Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. *Schmerz*, (28), 483–492. http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1438-y

Heitkemper, Margaret & Chang, Lin. (2009). Do Fluctuations in Ovarian Hormones Affect Gastrointestinal Symptoms in Women With Irritable Bowel Syndrome? *Gender Medicine,* (6), 152–167. http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2009.03.004

Hobara, Mieko. (2005). Beliefs about appropriate pain behavior: cross-cultural and sex differences between Japanese and Euro-Americans. *European Journal of Pain*, (9), 389–393. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.09.006

Hoffmann, Diane & Tarzian, Anita. (2001). The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *Journal of Law, Medicine & Ethics,* (29), 13–27. http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-720X.2001.tb00037.x

Hurley, Robert & Adams, Meredith. (2008). Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesthesia and Analgesia,* (107), 309–317. http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0b013e31816ba437

Icenhour, Adriane; Langhorst, Jost; Benson, Sven; Schlamann, Marc; Hampel, Sarah; Engler, Harald; Forsting, Michael & Elsenbruch, Sigrid. (2015). Neural circuitry of abdominal pain-related fear learning and reinstatement in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, (27), 114–127. http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12489

International Association for the Study of Pain. *IASP pain terminology*. Zugriff am 27. Oktober 2014 unter www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain.

Jackson, Todd; Iezzi, Tony; Chen, Hong; Ebnet, Stephanie & Eglitis, Karen. (2005). Gender, interpersonal transactions, and the perception of pain: An experimental analysis. *The Journal of Pain,* (6), 228–236. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2004.12.004

Jones, Allan & Zachariae, Robert. (2004). Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response. *British Journal of Health Psychology*, (9), 405–418. http://dx.doi.org/10.1348/1359107041557101

Kano, Michiko; Farmer, Adam; Aziz, Qasim; Giampietro, Vincent; Brammer, Michael; Williams, Steven; Fukudo, Shin & Coen, Steven. (2013). Sex differences in brain response to anticipated and experienced visceral pain in healthy subjects. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology,* (304), G687–699. http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00385.2012

Keefe, Francis; Lefebvre, John; Egert, Jennifer; Affleck, Glenn; Sullivan, Michael & Caldwell, David. (2000). The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: The role of catastrophizing. *Pain*, (87), 325–334. http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00296-7

Keogh, Edmund; Hamid, Rayanna; Hamid, Shahid & Ellery, Deborah. (2004). Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain*, (111), 209–217. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.06.017

Keogh, Edmund & Eccleston, Christopher. (2006). Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain*, (123), 275–284. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.03.004

Kern, Mark; Jaradeh, Safwan; Arndorfer, Ronald; Jesmanowicz, Andrzej; Hyde, James & Shaker, Reza. (2001). Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology,* (281), G1512–1523.

Kröner-Herwig, Birgit; Fretlöh, Jule; Klinger, Regine & Nilges, Paul. (2011). *Schmerzpsychotherapie*. Berlin: Springer. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12783-0

Labus, Jennifer; Naliboff, Bruce; Fallon, James; Berman Steve; Suyenobu, Brandall; Bueller, Joshua; Mandelkern, Mark & Mayer, Emeran. (2008). Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: A network analysis. *Neuroimage,* (41), 1032–1043. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.009

Labus, Jennifer; Hubbard, Catherine; Bueller, Joshua; Ebrat, Bahar; Tillisch, Kirsten; Chen, Michelle; Stains, Jean; Dukes, George; Kelleher, Dennis; Naliboff, Bruce; Fanselow, Michael & Mayer, Emeran. (2013). Impaired Emotional Learning and Involvement of the Corticotropin-Releasing Factor Signaling System in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology,* (145), 1253–1261. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.016

Longstreth, George & Wolde-Tsadik, Girma. (1993). Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees: Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Digestive Diseases and Sciences*, (38), 1581–1589. http://dx.doi.org/10.1007/BF01303163

Mogil, Jeffrey. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews. Neuroscience,* (13), 859–866. http://dx.doi.org/10.1038/nrn3360

Mogil, Jeffrey & Chanda, Mona Lisa. (2005). The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of Pain. *Pain,* (117), 1–5. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.020

Mönnikes, Hubert. (2011). Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, (45), S98–101. http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31821fbf44

Moulton, Eric; Keaser, Michael; Gullapalli, Rao; Maitra, Ranjan & Greenspan, Joel. (2006). Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* (291), R257–267. http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00084.2006

Munce, Sarah & Stewart, Donna. (2007). Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics,* (48), 394–399. http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.48.5.394

Myers, Cynthia; Riley, Joseph & Robinson, Michael. (2003). Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *The Clinical Journal of Pain,* (19), 225–232. http://dx.doi.org/10.1097/00002508-200307000-00005

Naliboff, Bruce; Berman, Steven; Chang, Lin; Derbyshire, Stuart; Suyenobu, Brandall; Vogt, Brent; Mandelkern, Mark & Mayer, Emeran. (2003). Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology*, (124), 1738–1747. http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00400-1

Nayak, Sangeetha; Shiflett, Samuel; Eshun, Sussie & Levine, Frederic. (2000). Culture and Gender Effects in Pain Beliefs and the Prediction of Pain Tolerance. *Cross-Cultural Research*, (34), 135–151. http://dx.doi.org/10.1177/106939710003400203

Niv, David & Devor, Marshall. (2004). Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Practice,* (4), 179–181. http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2004.04301.x

North, Carol; Hong, Barry & Alpers, David. (2007). Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World Journal of Gastroenterology*, (13), 2020–2027. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i14.2020

Pool, Gregory; Schwegler, Andria; Theodore, Brian & Fuchs, Perry. (2007). Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain*, (129), 122–129. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.008

Racine, Mélanie; Tousignant-Laflamme, Yannick; Kloda, Lorie; Dion, Dominique; Dupuis, Gilles & Choinière, Manon. (2012a). 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), 602–618. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.025

Racine, Mélanie; Tousignant-Laflamme, Yannick; Kloda, Lorie; Dion, Dominique; Dupuis, Gilles & Choinière, Manon. (2012b). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception – Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain,* (153), 619–635. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.026

Robinson, Michael; Riley, Joseph; Myers, Cynthia; Papas, Rebecca; Wise, Emily; Waxenberg, Lori & Fillingim, Roger. (2001). Gender role expectations of pain: Relationship to sex differences in pain. *The Journal of Pain,* (2), 251–257. http://dx.doi.org/10.1054/jpai.2001.24551

Robinson, Michael; Dannecker, Erin; George, Steven; Otis, John; Atchison, James & Fillingim, Roger. (2005). Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: A novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. *The Journal of Pain,* (6), 463–470. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.02.007

Simren, Magnus; Abrahamsson, Hasse; Svedlund, Jan & Bjornsson, Einar. (2001). Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: The impact of gender and predominant bowel pattern. *Scandinavian Journal of Gastroenterology,* (36), 545–552. http://dx.doi.org/10.1080/003655201750153476

Smith, Yolanda; Stohler, Christian; Nichols, Thomas; Bueller, Joshua; Koeppe, Robert & Zubieta, Jon-Kar. (2006). Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous

opioid neurotransmission in women. *The Journal of Neuroscience*, (26), 5777–5785. http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5223-05.2006

Stewart, Sherry & Asmundson, Gordon. (2006). Anxiety sensitivity and its impact on pain experiences and conditions: A state of the art. *Cognitive Behaviour Therapy*, (35), 185–188. http://dx.doi.org/10.1080/16506070601090457

Straub, Rainer. (2007). The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews*, (28), 521–574. http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0001

Talley, Nicholas & Spiller, Robin. (2002). Irritable bowel syndrome: A little understood organic bowel disease? *Lancet,* (360), 555–564. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09712-X

Whitehead, William; Crowell, Michael; Robinson, J. Courtland; Heller, Barbara & Schuster, Marvin. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms: Subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut*, (33), 825–830.

Wiesenfeld-Hallin, Zsuzsanna. (2005). Sex differences in pain perception. *Gender Medicine*, (2), 137–145. http://dx.doi.org/10.1016/S1550-8579(05)80042-7

Wise, Emily; Price, Donald; Myers, Cynthia; Heft, Marc & Robinson, Michael. (2002). Gender role expectations of pain: Relationship to experimental pain perception. *Pain*, (96), 335–342.

Xie, Tao; Ho, Shu-Leong & Ramsden, David. (1999). Characterization and Implications of Estrogenic Down-Regulation of Human Catechol-O-Methyltransferase Gene Transcription. *Molecular Pharmacology*, (56), 31–38.

Zubieta, Jon-Kar; Smith, Yolanda; Bueller, Joshua; Xu, Yanjun; Kilbourn, Michael; Jewett, Douglas; Meyer, Charles; Koeppe, Robert & Stohler, Christian. (2002). Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *The Journal of Neuroscience*, (22), 5100–5107.

Zu den Personen

Adriane Icenhour, Dipl.-Psychologin, wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen. Arbeitsschwerpunkte: Neurobiologische und psychologische Korrelate chronischer abdomineller Schmerzen sowie Lern- und Gedächtnisprozesse im Kontext schmerzassoziierter Furcht.
Kontakt: Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen
E-Mail: adriane.icenhour@uk-essen.de

Sigrid Elsenbruch, Professur für Experimentelle Psychobiologie, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen. Arbeitsschwerpunkte: viszeraler Schmerz: kognitive und emotionale Faktoren und neurale Mechanismen.
Kontakt: Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen
E-Mail: sigrid.elsenbruch@uk-essen.de

Sven Benson, Prof. Dr. rer. medic., Dipl.-Psychologe, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen. Arbeitsschwerpunkte: psychologische Schmerzforschung mit den Schwerpunkten Placebo- und Nocebo-Effekte bei Schmerz sowie Psychoneuroimmunologie und Schmerz.
Kontakt: Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen
E-Mail: sven.benson@uk-essen.de