

## Warum Frauen anders leiden als Männer – Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung

*Die Wissenschaft versucht, die geschlechtsspezifischen Unterschiede beim Schmerz zu enträtseln. Erste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Gene und Geschlechtshormone, molekulare Mechanismen, schmerzbezogene Hirnschaltkreise sowie psychologische bzw. psychosoziale Faktoren wichtige Rollen spielen dürften. Die Grundlagenforschung dazu steckt aber noch in den Kinderschuhen*

**Wien, 19. Oktober 2023** – Frauen und Männer leiden unterschiedlich oft und unterschiedlich stark an Schmerzen. Das biologische Geschlecht hat Einfluss auf das Schmerzempfinden und wie gut Schmerzmittel wirken. Soweit ist sich die Wissenschaft einig. Warum das so ist, wird erst seit rund 20 Jahren erforscht. "Noch sind die grundlegenden Erkenntnisse dazu gering und stammen vor allem aus der präklinischen Forschung vorwiegend aus Studien an Nagetieren", erklärt Assoc. Prof. Dr.<sup>in</sup> Ruth Drdla-Schutting vom Zentrum für Hirnforschung der Meduni Wien anlässlich der 22. Schmerzwoche der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG). Die aktuelle Schmerzwoche hat "Female Pain" sowie die geschlechterspezifischen Unterschiede bei der Wahrnehmung, Entstehung und Behandlung von Schmerzen als Schwerpunktthema.

### Unterschiede auf genetischer Ebene

Geforscht wird unter anderem auf genetischer Ebene. Wie Erbfaktoren und Schmerzen zusammenhängen, zeigt zum Beispiel eine Untersuchung an Mäusen. In der Studie wirkte ein Kappa-Opioid-Agonist zwar bei beiden Geschlechtern schmerzlindernd, aber nur bei den Männchen konnte diese Wirkung durch die Gabe eines NMDA-Rezeptor Antagonisten auch komplett blockiert werden. Das Experiment wurde mit Mäusen wiederholt, denen ein spezielles Gen zur Melanocortin-1-Rezeptor-Codierung fehlte: Hier konnte der analgetische Effekt bei beiden Geschlechtern durch den NMDA-Blocker verhindert werden. "Zwischen den Geschlechtern gibt es also einen genetisch bestimmten, mechanistischen Unterschied bei der Schmerzlinderung durch Kappa-Opioide", sagt Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting. Auch Menschen mit einer speziellen Variante des Melanocortin-Rezeptor Gens, welche sich in blasser Haut und roten Haaren äußert, reagieren oft anders auf bestimmte Schmerzmittel. "Die Forschungsergebnisse dazu sind jedoch nicht immer eindeutig", sagt Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting.

Dass es bei chronischen Schmerzen tatsächlich in den Genen verankerte Geschlechtsunterschiede gibt, belegt eine große Studie, in der das gesamte Genom von 180.000 Männern und über 200.000 Frauen mit chronischen Schmerzen untersucht wurde. "Dabei hat sich gezeigt, dass es Gene gibt, die bei chronischen Schmerzen hochreguliert sind und sich ganz deutlich zwischen Männern und Frauen unterscheiden", berichtet Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting.

### Die Rolle von Geschlechtshormonen

Einen wesentlichen Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit und -verarbeitung üben Hormone aus, insbesondere Östrogen, Testosteron und Progesteron. Testosteron und Progesteron wird

eher anti-schmerzempfindliche Wirkungen zugeschrieben. Für Östrogen werden sowohl pro- als auch anti-nozizeptive Effekte berichtet. Dass Testosteron auch eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Schmerzempfindlichkeit haben kann, zeigte ein Experiment mit Mäusen: dazu wurde bei den Tieren durch eine Verletzung eines peripheren Nervens eine traumatische Neuropathie ausgelöst. Sowohl männliche als auch weibliche Mäuse wurden in Folge besonders berührungsempfindlich. Mit der pharmakologischen Ausschaltung der Mikroglia konnte jedoch nur die Schmerzempfindlichkeit der Männchen verringert werden. "Bei den Weibchen wurden die chronischen Schmerzen nach der Nervenschädigung hingegen über die T-Lymphozyten vermittelt", sagt Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting. Bei weiblichen Mäusen ohne T-Lymphozyten vermittelte wieder die Mikroglia die Schmerzantwort. "Die weiblichen Tiere konnten also zwischen den Schmerzpfaden ‚switchen‘", erklärt Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting. Da kastrierte Mäuse ähnliche Reaktionen wie die Weibchen zeigten und die Verabreichung von Testosteron wieder zu einer Steuerung der Schmerzempfindlichkeit durch Mikroglia führte, kam die Studie zu dem Schluss, dass Testosteron eine Art Wechselschalter zwischen den Schmerzpfaden ist.

Wie groß die Effekte von Testosteron und anderer Steroidhormone auf die Schmerzperzeption bei Menschen sind, ist allerdings noch nicht geklärt. Testosteron und Progesteron dürften die Aktivität des Immunsystems verringern, Östrogene fördern dessen Aktivität eher und sind somit proinflammatorisch wirksam. Östrogene scheinen auch die Entwicklung chronischer Schmerzen zu fördern, während Testosteron eher davor schützt. "Hormone müssen allerdings immer im Zusammenspiel gesehen werden. Das eine spezifisch schmerzverstärkende oder schmerzlindernde Hormon gibt es nicht", so die Expertin.

### **Unterschiede auf kognitiver und emotionaler Ebene**

Vermutet wird außerdem, dass chronische Schmerzen eine Form des emotionalen Lernens darstellen und daher auch das Gedächtnis eine wichtige Rolle spielt. Zu diesem "Schmerzgedächtnis" gibt es ein Experiment mit Mäusen, die ein entzündungsförderndes Mittel erhielten, für 30 Minuten in eine Plexiglasbox gesetzt und auf ihre Schmerzempfindlichkeit untersucht wurden. 24 Stunden später wurden sie erneut getestet: Einmal im selben Setting, einmal in einem anderen. Jene Mäuse, die in der gleichen Box getestet wurden, zeigten eine Schmerzhypersensitivität, die anderen Tiere nicht. "Allerdings ist die gesteigerte Schmerzempfindlichkeit nur bei den Männchen aufgetreten", sagt Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting. Weitere Experimente zeigten, dass dieses Phänomen testosteronabhängig war. In der menschlichen Version dieses Experimentes wurden die Teilnehmer\*innen in ein Untersuchungszimmer geführt. Sie konnten sich an den Kontext, die Ausrüstung etc. gewöhnen und wurden auf thermische Schmerzempfindlichkeit getestet. Analog zu den Mäusen wurden die Menschen am nächsten Tag entweder im gleichen Kontext (gleicher Versuchsleiter, gleicher Raum) oder von einem anderen Versuchsleiter in einem anderen Gebäude wieder getestet. Nur bei den Männern zeigte sich eine sogenannte "konditionierte Schmerzhypersensibilität", die auf Stresspegel und Testosteron zurückzuführen ist. "Das zeigt, dass Geschlechtsunterschiede beim Schmerz auch auf höherer kognitiver Ebene beim Schmerzgedächtnis beobachtbar sind", erklärt die Expertin.

Männliche Versuchsleiter führen bei Männchen als auch bei Weibchen zu einer Stress-induzierten Analgesie. Das zeigte ein weiteres Experiment, bei dem Mäusen eine entzündungsauslösende Substanz in die Pfote injiziert wurde. Wenn ein männlicher Versuchsleiter anwesend war, war ein Rückgang in der Schmerz-Skala zu sehen. Wenn eine

Frau das Experiment durchgeführt hat, hat man hingegen keinen Effekt gesehen. "Das funktioniert alles über das Riechen. Es hat schon gereicht, dass ein von einem Mann getragenes T-Shirt im Raum war. Ob das bei Menschen genau so ist, ist noch nicht untersucht", berichtet Prof.<sup>in</sup> Drdla-Schutting.

Literatur:

Mogil J S, Wilson S G et al: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. Proc Natl Acad Sci U S A.. 2003 Apr 15;100(8):4867-72.

Johnston KJA, Ward J, Ray PR, Adams MJ, McIntosh AM, Smith BH, et al. (2021) Sex-stratified genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. PLoS Genet 17(4): e1009428. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009428>

Sorge, R., Mapplebeck, J., Rosen, S. et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. Nat Neurosci 18, 1081–1083 (2015). <https://doi.org/10.1038/nn.4053>

Mogil JS: Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. Nat Rev Neurosci 2020 Jul;21(7):353-365

Martin L J , Acland E L et al: Male-Specific Conditioned Pain Hypersensitivity in Mice and Humans. Current Biology 2019;29:192–201

Sorge R E, Martin L J: Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. Nat Methods. 2014 Jun;11(6):629-32

*Mit freundlicher Unterstützung von:*



(Die inhaltliche Verantwortung für alle Presstexte liegt ausschließlich bei der Österreichischen Schmerzgesellschaft.)