

ROLF G HALLIN universitetslektor, överläkare, Institutionen för laboriemedicin, Divisionen för klinisk neurofysiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm

Smärta

– kvinnligt, manligt och mänskligt

⊙ Insikten om att det finns ett samband mellan kön och smärta är inte ny. Den har däremot medfört att smärtforskningen fått en ökad aktualitet. Observationer från ett stort antal såväl basala som kliniska studier tyder på att det finns biologiska skillnader mellan könen. Smärttröskeln och toleransen för smärta tycks vara lägre hos kvinnor än hos män. Med modern bildteknik har man nyligen kunnat dokumentera könsskillnader i svar från flera hjärncentra vid testning med definierade smärtstimuli.

Flera kroniska sjukdomar som domineras av smärta är vanligare och/eller aggressivare hos kvinnor än hos män, exempelvis migrän, reumatiska sjukdomar och vissa kardiologiska tillstånd.

Trots betydande framsteg inom området är fördjupade studier angelägna eftersom kunskapen om detaljerna i de smärtmekanismer som styr olikheterna mellan könen i huvudsak är okända.

REFERENTGRANSKAD. ACCEPTERAD FÖR PUBLICERING 1 NOVEMBER 2004

Enligt den internationella organisationen för studier av smärtas (IASP, International Association for the Study of Pain) definition är smärta introspektiv till sin karaktär och kopplad till varierande grader av ett upplevt obehag [1]. Med hjälp av verbala kategoriskolor och psykofysiska metoder kan man karaktärisera, mäta och jämföra upplevd smärta inom och mellan individer i olika definierade situationer [exempelvis 2]. Nya bildtekniker har på ett bättre sätt kunnat kartlägga den centrala smärtupplevelsens korrelat [3]. Vissa aspekter på hur en person upplever en smärtstimulation kan numera åskådliggöras på ett mer populärt och lättfattligt sätt.

Insikten om att det finns ett samband mellan kön och smärta är inte ny. Den har däremot medfört att smärtforskningen fått en ökad aktualitet. Man har hävdats att sociokulturella förväntningar och bias i rapporteringen av smärta skulle kunna bidra till en förhöjd frekvens av smärtproblem hos kvinnor. Könsskillnader i smärtekänslighet har emellertid beskrivits i både djurförsök och experiment som gjorts på människor, vilket talar mot ett sådant påstående [exempelvis 4]. Eftersom denna korta översiktsartikel endast syftar till att behandla ett axplock av de basala och kliniska studier som gjorts inom detta omfattande område kan vissa viktiga rön ha förbigåtts vid sammanställningen.

Könsolikheter vid nociceptiv smärta

Den nociceptiva smärtans karaktär skiftar. Den kan upplevas som stickande, skärande, brännande, snabbt övergående eller som långsam och molande. Dess nyanser beror bland annat på hur och varifrån smärtan utlöses. Flera faktorer har betydelse för smärtupplevelsen [5] 1) specifika faktorer som är relaterade till använd stimulerings och tidsaspekter av stimuleringen, 2) olikheter i den neurala apparaturen, till exempel aktiverade receptorpopulationer och/eller smärtmodulatorer, 3) könshormoners inverkan på funktionen i smärtbanorna samt 4) influenser av könsrollsförhållanden samt olika psykologiska faktorer som viljan att rapportera smärta och förekomsten av psykiatriska tillstånd, med mera.

1) Stimulus specifika faktorer

Denna forskning har visat varierande resultat. Till viss del kan detta ha berott på olika grad av vävnadsirriterande effekt som de använda smärtretningarna exempelvis tryck, hetta och elektricitet har åsamkat [6, 7]. Test med tryck [8, 9] och elektriska stimuli [7, 10] gav de mest reproducerbara resultaten. I ett antal studier fann man högre smärtrösklar och högre toleransnivåer hos män än hos kvinnor [7–17]. Rönen var svåra att upprepa när man använde termisk stimulerings. I dessa studier demonstrerades endast könsolikheter i mätningarna av smärttolerans [7, 11]. När könsskillnader lik väl noterades iakttog man för-

ändringar i samma riktning; det vill säga att män har högre smärtrösklar och smärttolerans medan kvinnor visar högre smärtskattning för samma smärtretning.

Avvikelsen i resultaten mellan kvinnor och män skulle kunna bero på att testerna inte tar hänsyn till smärtans komplexa natur [18]. Alternativt skulle de typer av skadlig stimulerings som man använt (tryck, termisk och elektrisk) kunna aktivera olika neurala processer.

När man till exempel använder blodtrycksman-schett för att framkalla ischemiskt betingad smärta anhopas *kalium* och *laktat* i vävnaden. På grund av den vävnadsskada som uppstår anhopas även neuromodulatorer som *prostaglandiner*, *histamin*, *serotonin*, *bradykinin*, *leukotriener* och *substans P* med flera. Alla dessa substanser aktiverar eller ökar känsligheten hos perifera nociceptiva neuron. Som kontrast aktiveras de afferenta fibrerna direkt vid elektrisk stimulerings [19–21] utan samtidig vävnadsskada [10].

Under smärttestning har registrering av nervaktiviteten i humana nerver med så kallad mikroneurografi visat att tunna så kallade A- Δ trådar rekryteras vid smärtröskeln. Aktiviteten i dessa upplevs som en skarp, stickande smärta medan tunna myeliniserade C-trådar förmedlar en brännande smärta [19] som ofta förknippas med rapportering av smärttolerans.

2) Olikheter i neural apparatur

Man har funnit högre smärtekänslighet hos kvinnor än hos män i vissa av experimenten, men inte i andra [7, 22]. Det skulle kunna tala för att de neurala mekanismerna är könsolika. Några könsbetingade skillnader i perifera nätverk har dock inte rapporterats.

Nervaktiviteten moduleras på sin väg till centrala kognitiva strukturer och könsskillnader i balansen mellan retande (excitatoriska) och hämmande (inhibitoriska) processer skulle kunna influera smärtsignalerna [4, 23]. Sviktande funktion i descenderande inhibitoriska system skulle kunna förklara könsskillnader i smärtperception [4]. Teorin har undersökts med den väl dokumenterade SIA-modellen (stress induced analgesia). Enligt denna borde ett djur som exponerats för stress visa en minskad smärtekänslighet på en efterföljande skadlig stimulerings [24].

I denna modell visade hondjur (gnagare) lägre nivå av SIA än handjur [25–27]. Också neurokemiskt visade handjur högre reduktion i smärtekänsligheten än hondjur vid opiatmedierad SIA [25]. I icke opiatmedierade exempel kan analgesin medieras av *N-metyl-D-aspartatreceptorer* (NMDA) [28].

Som kontrast är det värt att notera att SIA-framkallad analgesi hos hondjur inte påverkas av vare sig *naloxon* [29] eller *NMDA-antagonister* [27, 29]. Olikheter i tidsförloppet för SIA [24] samt andra skillnader mellan könen har också rapporterats.

3) Könshormonernas inverkan på smärtbanorna

Könshormonerna påverkar reproduktionsförmågan men de påverkar även faktorer som kognitiv förmåga, krampbenägenhet och smärtekänslighet [30]. Injektion av *progesteron* resulterar exempelvis i djup anestesi hos råttor [31]. Olikheter i smärtekänslighet under menstruationscykeln har demonstrerats i djurmodeller. Råttor visar högst smärtröskel vid så kallade tail-flicktest när blodnivåerna av progesteron är högst [32].

Könshormonernas effekter på människans smärtpception har också studerats. Otillförlitliga bestämningar av menstruationscykelns faser samt att man använt olika metoder i experimenten kan bland annat ha bidragit till variationerna i resultaten.

I en metaanalysstudie sammanfattade man utfallet av ett antal experiment där smärta inducerades i olika faser av menstruationscykeln. De data man fick analyserades kvantitativt. Kvinnor visar vanligen den högsta smärtröskeln och den högsta smärttoleransen under follikelfasen. Vid elektriskt inducerad smärta var dock smärtröskeln högst under den fas då follikeln faller samman och ombildas till gulkroppen – *corpus luteumfasen* [33]. Det är intressant att konstatera att höga smärtrösklar hos kvinnor ofta kopplats till follikelfasen då progesteronnivåerna är låga. Uppenbarligen motsäger dessa fynd de resultat som beskrivits vid motsvarande studier på råttor [15, 32].

4) Betydelsen av psykologiska faktorer

Kvinnor förväntas, beroende på könsrolls beteende, rapportera upplevelse av smärta oftare än män. Kvinnor söker till exempel hjälp vid vårdinrättningar oftare än män. Det kan bland annat bero på att kvinnor försöker stävja smärtproblem på ett mera aggressivt sätt än män [35, 36]. I test med en autonom indikator på upplevd smärta (pupilldilatation vid smärta [8]) har man emellertid visat att det tycks finnas könsskillnader när det gäller upplevandet av smärta. Dessutom uppträder kroniska smärtsyndrom mer frekvent hos kvinnor än hos män (se avsnittet *Könsolikheter vid kronisk somatogen smärta*).

Enligt vissa forskare skulle försöksledarens kön kunna påverka resultaten vid studier av smärterelaterade problem [34]. Detta har dock avvisats av andra grupper [9].

Vid depressions- och ångesttillstånd (som oftare ses hos kvinnor) har speciellt kvinnor rapporterat ett ökat smärtupplevande [37–39]. Serotoninnivåerna (5-HT) tycks vara felreglerade vid dessa tillstånd. Dessutom måste man ta hänsyn till att det förekommer variationer i könshormonspegeln hos kvinnor [38]. Det faktum att ökad smärta förekommer vid ångest och depression är slående, liksom att 5-HT-upptagshämmare använts så framgångsrikt som behandling av vissa kroniska smärttillstånd [39].

Mot den bakgrunden är det inte orimligt att anta

att det kan finnas en patologisk reglering av både serotonin och/eller dess receptorer vid såväl depression som vid olika smärttillstånd eftersom denna neurotransmittor tycks vara av betydelse vid dessa tillstånd.

Könsolikheter vid kronisk somatogen smärta

Många kroniska sjukdomar som är dominerade av smärta är betydligt vanligare hos kvinnor än hos män. Detta gäller redan från puberteten över menopaus och även bortom menopausen [40]. Några exempel är *colon irritabile*, *fibromyalgi*, *migrän* och *reumatiska sjukdomar*. En kronisk smärtsam åkomma som är vanligare hos män än hos kvinnor är *Hortons huvudvärk*.

Vissa kliniska smärttillstånd tycks försämrats av tillförsel av hormoner. Detta gäller till exempel smärta i temporomandibulära strukturer i och runt käkleden [41]. Variationer i den endogena könshormonspegeln kan också påverka smärtans intensitet och omfattning vid till exempel *fibromyalgi* [42], *reumatoid artrit* [43] och *colon irritabile* [44].

Könsaspekter på smärta i inre organ

Med ett fåtal undantag är smärta den enda sensation som uppfattas i inre organ (*visceral smärta*) och den uppkommer dessutom oftast vid sjukdom i de inre organen. Den vaga och svårlokaliserade visceral smärtan uppträder initialt längs bälens medellinje och kan följas av autonoma alarmreaktioner. I senare faser av den första smärteepisoden, eller vid de följande episoderna, blir symtomen lättare att lokalisera och dessutom skarpa till sin prägel. När sjukdomsprocessen sprider sig från det inre organet förläggs smärtan till bröst- eller bukväggen medan de emotionella och autonoma smärtkomponenterna avtar.

Smärtområdet ligger mer eller mindre långt från det engagerade organet. Den så kallade refererade smärtan kan också följas av ytlig eller djup hyperalgesi inom den somatiska struktur som smärtan kan förbindas med (*hud, subcutis* eller *muskel*). Två typer av smärta kan förekomma i detta skede; refererad smärta utan, eller vanligare, med hyperalgesi. Den sista typen av smärta följs ofta av kraftig lokal muskelkontraktion [45].

Den refererade smärtans uttryck tycks bero på att perifera visceral och somatiska afferenter från perifera strukturer i en given dorsalt centralt strålar samman till samma neuron både på spinal och supraspinal nivå. Nervsignaler från inre organ skulle på så sätt tolkas av högre centra som härrörande från den somatiska struktur som tidigare engagerats på grund av att minnesfragment från en tidigare upplevelse av somatogen smärta inom denna region finns lagrade i centrala kognitiva nätverk [46].

Mekanismerna bakom den refererade smär-



Figur 1. Både så kallade "recessive yellow mice" (pilen) som saknar en funktionell MC1R-gen och rödhåriga kvinnor med ljus hy som bär på varianter av MC1R-genen visar avvikelser i κ opiatinducerad analgesi. MC1R-genen tycks vara en länk i den neurala händelsekedja som utlöser opiatinducerad analgesi. Vissa distinkta neurokemiska substrat kan förmedla en snarlik funktion hos möss och hos människor [63]. (Bilderna återges med tillstånd av JS Mogil.)

tan med hyperalgesi är svårare att förklara. Det är möjligt att centrala [47] och eventuellt även andra mekanismer som medieras och underhålls av olika reflexbågar skulle kunna framkalla hyperalgesien. Engagerade afferenter skulle utgå från viscera och efferenta fibrer skulle kunna utgöras av ett sympatiskt och/eller somatiskt utflöde till den perifera smärtande projektionsytan. Ett sådant utflöde skulle sekundärt rent reflexmässigt kunna inducera en lokal nociceptor-överkänslighet vilket i sin tur skulle framkalla hyperalgesien.

Denna teori står för närvarande på en bräcklig experimentell grund. I ljuset av att även trofiska förändringar ibland kan uppträda inom den zon till vilken den refererade smärtan projiceras kan emellertid teorin inte helt förkastas. Det verkar osannolikt att objektiva lokala förändringar enbart skulle vara betingade av centrala processer [45, 47].

Bröstmärta

Bröstmärta, *angina pectoris*, är den viktigaste bland de många visceral smärttillstånden. Sjukdom i hjärtats kranskärl, *coronary heart disease* (CAD) [48] är den vanligaste orsaken till *angina pectoris* även om andra tillstånd också kan inverka. CAD är den främsta dödsorsaken i många västländer. Upp till 55 års ålder är dödligheten i CAD fyra gånger högre hos män än hos kvinnor. Hos kvinnor ökar CAD efter menopausen [49]. Efter 65 års ålder är förekomsten av CAD jämnt fördelad mellan könen [50]. När CAD utvecklas är den mer aggressiv hos kvinnor. Den har även en sämre prognos och är, oavsett behandlingsform (noninvasiv

eller invasiv), mer svårbehandlad hos kvinnor [51].

Könsskillnaderna vid CAD, med lägre prevalens hos menstruerande kvinnor, tillskrivs vanligen de kvinnliga könshormonernas skyddande effekt mot arterioskleros. Arterioskleros i kranskärlen förekommer hos 95 procent av patienterna med CAD-relaterad myocardsjukdom [48]. Andra okända skyddande effekter mot kranskärlssjukdomar skulle kunna föreligga under den fertila perioden eftersom sjukdomen inte visar någon plötslig förändring vid menopausen. Det borde annars vara fallet om östrogener spelade en exklusiv roll [50].

Könslikheter vid smärtlindring

Förekomsten av könsolikhet vid smärtlindring efter drogadministration har endast studerats i ett fåtal studier. I många länder fastslår nya nationella riktlinjer emellertid att både kvinnor och män ska ingå när man prövar nya droger [52]. Policyförändringen understryker vikten av att studera nya aspekter på farmakokinetik och/eller farmakodynamik hos olika droger ur ett könsperspektiv. (De många icke farmakologiska behandlingarna av kronisk smärta berörs inte i denna artikel. Den intresserade hänvisas till aktuella kirurgiska och medicinska läroböcker.)

Det finns ett hundratal smärtlindrande droger. Deras eventuella könslika effekter är ofullständigt dokumenterade. Opiater har dock en väl känd könsolik inverkan på såväl djur som människor. Hanrätator visar till exempel en mer uttalad analgesi efter systemisk [53–58] och central, intracerebroventrikulär administration av μ opiatagonisten *morfin* [59, 60].

De får också en bättre smärtlindring än honor efter systemiskt givet *alfentanil* [58]. Som kontrast har rapporterats att κ opiatdrogerna *pentazocin*, *nalbupin* och *butorfanol* inducerar bättre analgetisk effekt på kvinnor än på män [61, 62] vilket kan tyda på att kvinnor har andra receptorprofiler än män.

I analogi med dessa fynd tycks *NMDA-receptorer* och *melanocortin-1-receptorer* (*MC1R*) vara den specifikt manliga respektive specifikt kvinnliga neurokemiska länken i den neurala händelsekedja som utlöser κ opiatinducerad analgesi hos män respektive hos kvinnor [63]. Av speciellt intresse är att kvinnliga individer med varianter av den humana *MC1R*-genen visade en signifikant mer framträdande κ opiatinducerad analgesi än alla andra grupper [63]. Samtliga kvinnor i denna grupp hade rött hår och ljus hy (Figur 1). Där emot visade inte alla sådana kvinnor en framträdande analgesi. Uppenbarligen skiljer sig kvinnliga och manliga hjärnor åt i morfinkänslighet [58]. Vissa NSAIDs (non steroid anti inflammatory drugs) tycks också ha olika effekt på de två könen [10].

Framtidsperspektiv

Observationer från ett stort antal såväl basala som kliniska undersökningar tyder på att det finns biologiska skillnader mellan kvinnor och män även när det gäller prevalensen för kroniska smärttillstånd. Frapperande nog är kroniska smärttillstånd dessutom betydligt vanligare hos kvinnor. Många system kan avgöra hur dessa könsskillnader uttrycks. Individens genetiska uppsättning samt könsskillnader i det centrala nervsystemets mekanismer tros vara av betydelse. Könshormoner kan tänkas modulera ett smärtsvar genom att verka på ett eller flera av de system som involveras. Dessutom finns det skillnader i farmakogenetik, farmakodynamik och drogtolerans, med mera.

Trots betydande framsteg inom området är fördjupade studier angelägna eftersom kunskapen om detaljerna i de smärtemekanismer som styr olikheterna mellan könen i huvudsak är okända. Andra vanliga sjukdomstillstånd som också har könsolik representation är till exempel *åstörningar*, *migrän*, *reumatiska sjukdomar*, *osteoporos*, *kranskärllsjukdom* och *stroke*.

Många sjukdomar har okänd bakgrund. Ur genusperspektiv är *den biologiska forskningen* inom folksjukdomarnas område eftersatt. I USA finns sedan 5–10 år Women's Health Centers of Excellence vid alla större universitet. Forskningen där stöds av National Institutes of Health. Som ett första europeiskt steg inrättades nyligen ett centrum för genusmedicin vid Karolinska Institutet. Om detta centrum långsiktigt kan garanteras tillräckliga resurser kan nya initiativ uppmantras som i sin tur kan bidra till nya rön med viktiga genusperspektiv, bland annat kring uppkomsten och behandlingen av olika kroniska smärtsyndrom.

Sammanfattning

Smärttröskeln och toleransen för smärta tycks vara lägre hos kvinnor än hos män. Med modern bildteknik har man nyligen kunnat dokumentera könsskillnader i svar från flera hjärncentra vid testning med definierade smärtstimuli.

Flera kroniska sjukdomar som domineras av smärta är vanligare och/eller aggressivare hos kvinnor än hos män, exempelvis migrän, reumatiska sjukdomar och vissa kardiologiska tillstånd.

Man har demonstrerat könsolikheter i den smärtlindrande effekten av opiater och NSAID-preparat.

Nya forskningsinitiativ bör uppmantras för att vi ska kunna vinna ny kunskap om detaljerna i de biologiska mekanismer som reglerar olikheterna i smärtuttryck mellan könen. Biologisk forskning med genusperspektiv kan påskynda utvecklingen av bättre och/eller helt nya terapier för bland annat patienter med kroniska smärttillstånd.

English summary

Pain – feminine, masculine and human

Rolf G Hallin

Tandläkartidningen 2004; 14 (96): 60–5

Both rodent and human females are more sensitive than males to defined noxious stimuli. Gender differences in brain responses to painful heating of the skin were recently demonstrated using imaging techniques. It is also known some pains occur more commonly and aggressively in women than in man, such as migraine, rheumatic and some cardiac pains and treatments including opioids and NSAID:s exhibit different pain relieving effects between the sexes.

In view of the lack of knowledge concerning the details that underlie the differences in pain sensitivity and behaviour between women and men there is need for further research in this area. Biological research with a genus perspective will be essential for the future development of new or better treatments for different patients, for example, those with chronic pain syndromes.

Referenser*

1. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249–52. Bonica JJ (Ed.) *The management of Pain*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
2. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain reception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998; 76: 223–9.
3. Sternberg W. Animal models of sex differences in pain and analgesia. *J Musculoskeletal Pain* 1998; 6: 37–40.
4. Berkley KJ. Sex differences in pain [Review]. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 371–80.
5. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998; 53: 181–7.

7. Lautenbacher S, Rollman GB. Sex differences in responsiveness to painful and nonpainful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain* 1993; 53: 255–64.
8. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 1995; 61: 435–9.
11. Feine JS, Bushnell MC, Miron D, Duncan GH. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli. *Pain* 1991; 44: 255–62.
14. Fillingim RB, Maddux V, Shackelford JAM. Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. *Somatosens Mot Res* 1999; 16: 57–62.
15. Kayser V, Berkley KJ, Keita H, Gautron M, Guilbaud G. Estrous and sex variations in vocalization thresholds to hindpaw and tail pressure stimulation in the rat. *Brain Res* 1996; 742: 352–4.
18. Sternberg WF. Sex differences in descending pain modulatory pathways may clarify sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 466–7.
19. Hallin RG, Torebjörk HE. Electrically induced A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res* 1973; 16: 309–20.
21. Hallin RG. Human pain mechanisms studied with percutaneous microneurography. In: Bromm B ed. *Pain measurement in man. Neurophysiological correlates of pain*. Amsterdam: Elsevier Science, 1984: 39–53.
26. Kavaliers M, Innes D. Stress-induced opioid analgesia and activity in deer mice: sex and population differences. *Brain Res* 1987; 425: 49–56.
27. Lipa SM, Kavaliers M. Sex differences in the inhibitory effects of the NMDA antagonist, MK-801, on morphine and stress-induced analgesia. *Brain Res Bull* 1990; 24: 627–30.
28. Mogil JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC. Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 1993; 53: 17–25.
29. Sternberg WF, Mogil JS, Kest B et al. Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of nonopioid swim stress-induced analgesia in adult mice. *Pain* 1995; 63: 321–6.
30. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 251–9.
31. Selye H. Anesthetic effect of steroid hormones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 46: 116–21.
32. Frye CA, Cuveas CA, Kanarek RB. Diet and estrous cycle influence pain sensitivity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 255–60.
33. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999; 81: 225–35.
34. Levine FM, de Simone L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 1991; 44: 69–72.
35. Unruh AM. Why can't a woman be more like a man? *Behav Brain Sci* 1997; 20: 467–8.
38. Fink G, Sumber BEH, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 764–75.
39. McQuay HJ, Tramér M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–27.
40. Von Korff M, Dworkin SF, LeResche L, Kruger A. An epidemiological comparison of pain complaints. *Pain* 1988; 32: 173–83.
41. LeResche L, Saunders K, von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997; 69: 153–60.
42. Østensen M, Rugelsjøn A, Wigers SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 355–60.
43. Cardoe N, de Silva M, Glass RC, Risdall PC. Serum concentrations of flurbiprofen in rheumatoid patients receiving flurbiprofen over long periods of time. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 21–5.
44. Mathias JR, Clench MH, Abell TI et al. Effect of leuprolide acetate in treatment of abdominal pain and nausea in premenopausal women with functional bowel disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1347–55.
46. Gebhart GF (Ed.) *Visceral Pain, Progress in Pain Research and Management*, vol 5, Seattle: IASP Press, 1995.
47. Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999; 3: 77–92.
48. Bonica JJ (Ed.) *The management of Pain*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
49. Chiamvimonvat V, Sternberg L. Coronary heart disease in women. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2709–17.
50. Roger VVL, Jacobsen SJ, Weston SA et al. Sex differences in the epidemiology and outcomes of heart disease: population based trends. *Lupus* 1999; 8: 436–50.
51. Murabito JM, Evans JC, Larsson MG et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88: 2548–55.
53. Binder W, Carmody J, Walker J. Effect of gender on anti-inflammatory and analgesic actions of two kappa-opioids. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 303–9.
57. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 767–73.
58. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 287: 939–44.
59. Kepler KL, Kest B, Kiefel JM, Cooper ML, Bodnar RJ. Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 119–27.
60. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Paternak GW, Bodnar RJ. Gender effects and central opioid analgesia. *Pain* 1991; 45: 87–93.
62. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett* 1996; 205: 207–9.
63. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KVS, Lariviere WR, Groce MK, Wallace MR, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Stankova M, Mayorov A, Hruby VJ, Grisel JE, Fillingham RB. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (8): 4867–72.

*Den fullständiga referenslistan kan fås från författaren.

Adress:

Rolf G Hallin,
Institutionen för
laboratoriemedicin,
Divisionen för klinisk
neurofysiologi,
Karolinska universitetssjukhuset,
Huddinge,
141 86 Stockholm
E-post: rolf.hallin@hs.se