

# Genderspezifische Aspekte der Schizophrenie



*Dr. Andjela Bawert, Dr. Bernadette Winklbaaur*

Seit einigen Jahren werden sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch der Therapie von psychiatrischen Erkrankungen Genderaspekte als integraler Bestandteil einer „state-of-the-art“ Behandlung berücksichtigt. Betrachtet man im Speziellen die Schizophrenie, so ist das Erkrankungsrisiko bei Männern und Frauen gleich hoch, bei ca. 1%. Allerdings ist bekannt, dass schon bei der Krankheitsentstehung genderspezifische Unterschiede eine große Rolle spielen, da schon intrauterin Hormone das Zentralnervensystem von männlichen und weiblichen Feten in unterschiedlichem Maße beeinflussen. Des Weiteren zeigen sich Unterschiede beim Manifestationsalter, der psychopathologischen Symptomatik, beim Verlauf sowie dem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie.

Zahlreiche Untersuchungen bezüglich der geschlechtsspezifischen Merkmale bei Schizophrenie wurden in den letzten Jahren unternommen, allerdings existieren nur wenige evidenzbasierte Untersuchungen, die neben den Unterschieden in der Symptomatik auch genderspezifische Wirkungen und Nebenwirkungen von Psychopharmaka im Rahmen dieser Diagnose beurteilen.

## Einleitung

Männer und Frauen unterscheiden sich – nicht nur in ihrer Physiognomie sondern auch bei der Entstehung, dem Verlauf und der Behandlung von somatischen wie auch psychiatrischen Krankheiten. Betrachtet man epidemiologische Studien, so wird evident, dass Frauen häufiger mit psychiatrischen

Erkrankungen, insbesondere affektive Störungen, diagnostiziert werden. Zudem werden komorbide psychiatrische Diagnosen häufiger bei Frauen beobachtet, was zur gleichzeitigen Einnahme von unterschiedlichen Pharmaka mit entsprechendem Interaktionspotential führen kann. Männer hingegen weisen höhere Prävalenzraten bezüglich Substanzmissbrauch und -abhängigkeit auf. Untersuchungen zufolge sind ca. zwei Drittel aller Suchtkranken männlichen Geschlechts. (Rehm et al., 2005).

## Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko an einer Schizophrenie zu erkranken ist für Männer wie auch für Frauen gleich hoch und

liegt bei ca. 1%. Betrachtet man allerdings das Manifestationsalter wie auch den Krankheitsverlauf, so werden geschlechtsspezifische Unterschiede deutlich. Publikationen belegen, dass Männer um durchschnittlich drei bis fünf Jahre früher erkranken als Frauen (Jacobi et al., 2004, Riecher-Rössler A & Häfner H., 2000).

## Geschlechtsspezifische Unterschiede der Erstmanifestation

Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen weisen auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erstmanifestation einer Schizophrenie hin (Häfner 2003, Riecher-Rössler and Häfner 2000). So sind Männer beim Auftreten erster Symptome einer Schizophrenie bzw. bei

Tabelle 1

**Prävalenz einzelner psychiatrischer Störungen (Lebenszeit) in der Allgemeinbevölkerung (GHS, MHS; n=4181)**

Störungen (DSM-IV)	Lebenszeit	
	Männer %	Frauen %
Psychiatrische Erkrankung als „Folge medizinischer Erkrankung“	1.8	2.7
Substanzmissbrauch und -abhängigkeit	15.6	4.2
Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit	14.4	2.6
Schizophrenie und andere psychotische Störungen	4.1	5.0
Unipolare Depressionen	11.1	23.3
Bipolare Störungen	0.8	1.2
Panikstörungen	2.2	5.5
Schmerzstörungen	7.8	17.8
Essstörungen	0.3	1.3
	12 Monate	
Generalisierte Angststörungen	1.0	2.1
Phobien	7.5	17.7

Tabelle 1: Jacobi F., Wittchen H.-U., Höltling C., Höfler M., Pfister H., Müller N., Lieb R. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population : results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychological Medicine 2004, 34, 1-15.

der ersten stationären Aufnahme aufgrund einer Erstmanifestation meist in den frühen Zwanzigern, wohingegen Frauen Mitte bis Ende Zwanzig sind (Riecher-Rössler & Hafner, 2000; Hafner, 2003).

Das frühere Manifestationsalter bei männlichen Patienten konnte in beinahe allen Kulturkreisen nachgewiesen werden. Allein bei positiver familiärer Anamnese und somit genetischer Belastung wird diese Diskrepanz verkleinert und verschwindet nahezu vollkommen (Goldstein et al. 2010; Halbreich und Kahn 2003). Bei Frauen wird in der Literatur zusätzlich ein zweiter Manifestationsgipfel bei 45-50-jährigen Patientinnen beschrieben, wobei das vermehrte Auftreten von erstmaligen Symptomen einer Schizophrenie in einem kausalen Zusammenhang mit dem Abfall des Östrogenspiegels zum Zeitpunkt der Menopause vermutet wird. Bei Männern ist ein derartiger zweiter Erstmanifestationsgipfel nicht zu beobachten (Canuso und Pandina 2007).

Auch die Vulnerabilität bezüglich verschiedener Ausprägungsformen einer Schizophrenie zeigt geschlechtsspezifische Besonderheiten: So weiß man heute, dass ein früher Erkrankungsbeginn, wie oftmals bei Männern beobachtet wird, mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, wohingegen Frauen, die später erkranken, einen meist besseren Krankheitsverlauf zu erwarten haben. Das frühe Erkrankungsalter von männlichen Patienten führt oftmals zu negativen Auswirkungen hinsichtlich der sozialen Integration, da sich gerade Männer Anfang bis Mitte Zwanzig in ihrer beruflichen Aus- oder Weiterbildung befinden sowie dies auch oftmals der Zeitpunkt für eine Familiengründung ist.

### Genderspezifische Symptomatik

Einige Untersuchungen haben sich mit genderspezifischen Unterschieden bezüglich Ausprägung und Symptomatik der Schizophrenie beschäftigt, und belegen, dass es auch hinsichtlich der auftretenden Symptome Divergenzen bei den Geschlechtern gibt. So weisen Studien auf die verstärkte Ausprägung der Negativsymptomatik, beispielsweise verminderten Antrieb oder auch Affektverflachung, bei Männern hin, wie auch antisoziales Verhalten und paranoide Gedanken dominieren, wohingegen

bei Frauen häufiger affektive und somatische Beschwerden als komorbide psychiatrische Störungen auftreten (Cyr et al., 2000; Seeman 2000). Bei Männern wiederum können verstärkt auftretende negative Symptome, wie Anhedonie und Apathie, zu einer Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Integration führen.

Neben der Positiv- und Negativsymptomatik spielen kognitive Dysfunktionen eine zentrale Rolle bei schizophrenen Erkrankungen. Hier sind vor allem Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses sowie exekutiver Funktionen zu nennen. Da neurokognitive Defizite auch nach dem Abklingen akuter Krankheitsphasen bestehen bleiben, sind sie von zentraler Bedeutung für die soziale und berufliche Wiedereingliederung der Patienten. Bisherige Untersuchungen zu genderspezifischen Unterschieden in der neurokognitiven Performance schizophrener Patienten sind uneinheitlich. Während einige Untersuchungen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden, postulieren andere eine deutlichere Ausprägung kognitiver Defizite bei männlichen Patienten.

Eine jüngst veröffentlichte Studie von Bozikas et al. (2010) verglich mittels einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie 96 Patienten mit einer diagnostizierten Schizophrenie (56 Männer/40 Frauen) mit 62 gesunden Kontrollen (31 Männer/31 Frauen). Hierbei wurden sowohl bei gesunden Frauen wie auch bei Patientinnen mit Schizophrenie bessere Leistungen in Bezug auf „verbales Lernen und Gedächtnis“ aufgezeigt. Demzufolge zeigen sich bei Schizophrenen dieselben geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf neurokognitive Fähigkeiten wie sie auch bei der Normalbevölkerung vorkommen. Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften werden notwendig sein um therapeutische Strategien für beide Geschlechter zu optimieren. Diese Entwicklung konnte schon in letzten Jahren beobachtet werden, da die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit geschlechtsspezifischen Aspekten bei dieser psychiatrischen Diagnose massiv an Bedeutung zugenommen hat.

Zusätzlich belegen Untersuchungen, dass gemäß der höheren Prävalenz von Suchterkrankungen bei Männern ins-

gesamt, männliche schizophrene Patienten in höherem Maße von komorbidem Alkohol- und Substanzmissbrauch betroffen sind. (Dixon 1999). Demnach erscheint eine gesellschaftliche Wiedereingliederung bei an Schizophrenie erkrankten Männern zusätzlich erschwert. Bei Frauen hingegen, wo die Erstmanifestation einer Schizophrenie meist erst am Ende der dritten Lebensdekade eintritt - in einer Lebensphase demnach, in der viele Frauen bereits eine Familie gegründet haben und soziale Integration und Anpassung schon vorhanden sind - erscheint eine soziale Reintegration als einfacher durchführbar.

### Hypothesen für geschlechtsspezifische Unterschiede

Eine mögliche Erklärung für geschlechtsspezifische Unterschiede bei schizophrenen Erkrankungen könnte die Östrogenhypothese bieten, da vermutet wird, dass Östradiol die Sensitivität von Dopaminrezeptoren im Gehirn moduliert und somit positiv beeinflusst. Das Erklärungsmodell der Östrogenhypothese wird weiters durch die Tatsache gestützt, dass bei Frauen der zweite Gipfel der Erstmanifestation einer Schizophrenie im mittleren Alter liegt; in einer Phase also, in welcher der Östrogenspiegel im Rahmen der Menopause absinkt. Des Weiteren wurde bei schizophrenen Frauen, die einen höheren Östrogenspiegel hatten, ein positiver Effekt im Sinne einer Verbesserung von neurokognitiven Leistungen, wie Gedächtnis und Exekutivfunktionen, nachgewiesen, sowie sich ein insgesamt besserer Krankheitsverlauf gezeigt hat. Studien belegen, dass schizophrene Frauen nicht nur häufiger ambulant behandelt werden, geringere Neuroleptikadosen benötigen und eine höhere Compliance an den Tag legen im Vergleich zu gleichermaßen erkrankten Männern, sondern dass Patientinnen insgesamt früher auf antipsychotische Behandlung ansprechen (Szymanski et al., 1995).

### Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Behandlung

Trotz der Einführung von Antipsychotika der 2. Generation, spielen Nebenwirkungen bei der Schizophreniebehandlung eine Schlüsselrolle. In diesem Zusammenhang sei auf die hohen Therapieabbruchraten aufgrund

von Nebenwirkungen sowohl klassischer als auch neuer Antipsychotika bei beiden Geschlechtern hingewiesen (Dickson et al., 2000; Tandon et Halbreich., 2003). Antipsychotika der 2. Generation, wie Olanzapin, Risperidon, Clozapin, Ziprasidon oder Quetiapin, sind insgesamt besser verträglich und verursachen weniger ausgeprägte extrapyramidale Effekte, allerdings können diese psychopharmakologischen Substanzen zusätzlich eine Reihe hormoneller, unerwünschter Nebenwirkungen hervorrufen, so beispielsweise Gewichtszunahme wie auch sexuelle Malfunktion. Außerdem belegen Studien, dass vor allem bei jungen Frauen einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Prolaktinspiegel und Osteoporose besteht (Graham et al., 2011; Stubbs 2009).

Ältere Antipsychotika wie beispielsweise Haloperidol oder Chlorpromazin, aber auch Risperidon und Amisulprid hingegen, können durch eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration (Hyperprolaktinaemie) kontrazeptiv wirken. Eine Umstellung auf neue Atypika, wie Olanzapin, Quetiapin, oder Clozapin und Ziprasidon hebt diesen Effekt wieder auf, erhöht allerdings somit das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft (Gregoire & Pearson 2002). All diese Wirkeigenschaften wie auch das Nebenwirkungsprofil bedingen eine sorgfältige Berücksichtigung neuroendokriner Nebeneffekte von Neuroleptika bei der Behandlung von Frauen.

Zurzeit gib es nur eine limitierte Anzahl an Untersuchungen, die im Speziellen Auswirkungen von Antipsychotika auf Feten beleuchten. Patton et al. (2002) belegten in einer Metanalyse, dass Neugeborene, die in utero antipsychotischer Medikation ausgesetzt waren, insgesamt ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt hatten sowie geringes Geburtsgewicht im Vergleich zu nicht schizophrenekranken Frauen aufwiesen (Patton et al., 2002). Einen Vergleich von schwangeren Patientinnen unter Medikation mit Risperidon, Quetiapin und Clozapin mit gesunden Kontrollen führten McKenna et al. durch (McKenna et al., 2005). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Fehlgeburten, Frühgeburten, kongenitaler Missbildungen und perinataler Syndrome, allerdings wurde auch bei dieser Untersuchung ein geringeres Geburtsgewicht bei Behandlung mit Antipsychotika zu

nichterkrankten Müttern und deren Feten festgestellt. Auch Reis et al. beschreiben in einer Untersuchung, dass zwar ein erhöhtes Malformationsrisiko Risiko für Neugeborene besteht, dass aber vor allem eine signifikant erhöhte Rate an Gestationsdiabetes wie auch ein um 40% erhöhtes Risiko einer Kaiserschnitt-Entbindung besteht (Reis und Källen 2008). Somit erscheint es als unerlässlich, dass unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika in der Therapie von schwangeren schizophrenen Patientinnen in besonderer Weise berücksichtigt werden um die Gefahren für die Kinder so gering wie möglich zu halten.

Einige wissenschaftliche Untersuchungen sind bislang zum Themenkomplex „Sexualstörungen im Rahmen einer Therapie mit Antipsychotika“ durchgeführt worden. So weisen Daten darauf hin, dass Störungen der sexuellen Appetenz, der Erregbarkeit sowie des Orgasmus in großem Ausmaß durch die Erkrankung per se verursacht werden, und keine Nebenwirkung antipsychotischer Medikation darstellen (Tenback et al. 2006; Kockott & Pfeiffer, 1996). Aber es gibt auch gegensätzlich Publikationen, die Störungen des sexuellen Erlebens wie auch diesbezüglicher Funktionsstörungen nur als Auswirkungen eines erhöhten Prolaktinspiegels ansehen, und somit die These unterstreichen, dass diese Nebenwirkungen nur aufgrund der antipsychotischen Medikation auftreten (Plevin D et al., 2007). Betrachtet man insgesamt die Patientenpopulation von psychiatrisch Erkrankten, kann man eine 2- bis 4-mal höhere Wahrscheinlichkeit eine sexuelle Funktionsstörung zu entwickeln, erkennen (Weig, 2006). Interessant erscheint, dass bei Opioid-Suchtkranken mit zusätzlich affektiven Erkrankungen sowie bei Schizophrenen besonders hohe Prävalenzen aufscheinen.

### Zusammenfassung

Die Unterschiede im Manifestationsalter gepaart mit der vorherrschenden Symptomatik, der wahrscheinliche Einfluss von Östrogenen bei Ausprägung und Verlauf wie auch das unterschiedliche Ansprechen auf antipsychotische Medikation bei Frauen und Männern, unterstreichen die enorme Bedeutung von genderspezifischer Forschung in der Diagnostik und Therapie der Schizophrenie. Um eine adäquate Be-

handlung zu gewährleisten erscheint es unerlässlich geschlechtsspezifische Überlegungen in ein gutes Betreuungskonzept zu integrieren, das physiologische Grundlagen sowohl des weiblichen wie auch des männlichen Organismus berücksichtigt. Hierzu bedarf es nicht nur epidemiologischer Studien bezüglich pharmakokinetischer Aspekte, wie beispielsweise Divergenzen in der körperlichen Konstitution (Metabolisierungsauffälligkeiten, Stoffwechselveränderungen usw.) oder Exploration von Unterschieden bezüglich Ansprechen auf bestimmte Therapieansätze, sondern es sollten auch soziale Aspekte wie Beruf und gesellschaftliche Stigmatisierung bei dieser Diagnose beleuchtet werden und in eine „state-of-the-art“-Behandlung miteinfließen. Nur so wird es möglich sein, dass schizophrene Patienten in Langzeitbehandlungen bleiben und die Lebensqualität bei dieser schweren, chronischen psychiatrischen Erkrankung deutlich verbessert wird.

*Dr. Andjela Bawert  
Universitätsklinik für Psychiatrie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
Telefon: +43 1 40400 3547  
Fax: +43 1 40400 3629  
andjela.baewert@meduniwien.ac.at*