



Lautenbacher  
Güntürkün  
Hausmann

Gehirn

16

Stefan Lautenbacher

Onur Güntürkün

Markus Hausmann (Hrsg.)

**Gehirn und Geschlecht**

Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann

Stefan Lautenbacher  
Onur Güntürkün  
Markus Hausmann (Hrsg.)

# Gehirn und Geschlecht

**Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds  
zwischen Frau und Mann**

Mit 38 Abbildungen und 24 Tabellen

**Prof. Dr. Stefan Lautenbacher**  
Universität Bamberg  
Lehrstuhl für Physiologische Psychologie  
Markusplatz 3  
96045 Bamberg

**PD Dr. Markus Hausmann**  
University of Durham  
Department of Psychology  
South Road  
Durham DH1 3LE  
Großbritannien

**Prof. Dr. Onur Güntürkün**  
Ruhr-Universität Bochum  
Fakultät für Psychologie  
Biopsychologie, GAFO 05/618  
44780 Bochum

ISBN-13 978-3-540-71627-3 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

#### **Springer Medizin Verlag**

[springer.de](http://springer.de)

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Svenja Wahl  
Projektmanagement: Michael Barton  
Copyediting: Ursula Illig, Stockdorf  
Übersetzung der Kap. 1–4, 7, 9: Dr. Silke Lissek, Bochum  
Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin  
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

SPIN 11617297

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

# Geleitwort

---

Sehr geehrte Leserinnen, sehr geehrter Leser,

vor nicht allzu langer Zeit war die Beschäftigung mit Geschlechtsunterschieden in der Psychiatrie, Neurologie und Psychologie weitestgehend verpönt. Beschäftigte man sich mit ihnen, schienen ihr Vorhandensein und ihre Richtung etwas Beliebiges an sich zu haben. Geschlechtsunterschiede durften nämlich nur Resultate der Sozialisation sein und galten daher größtenteils als rein historisch-gesellschaftliche Produkte. Der Biologischen Psychiatrie, zu deren Vertreter ich mich zählen darf, waren solche Unterschiede daher lange Zeit nicht substantiell genug, weil sich diese Disziplin mit den stabilen, biologisch engrammierten Determinanten des normalen und gestörten Verhaltens beschäftigt.

Hier hat sich ein dramatischer Perspektivenwechsel in jüngster Vergangenheit ergeben. Es ist mittlerweile fast selbstverständlich anzunehmen, dass genetische (und nicht nur Gene auf dem Geschlechtschromosom) und frühe hormonelle Einflüsse die Struktur und Funktion weiblicher und männlicher Gehirne bedingen. Obwohl diese weiblichen und männlichen Gehirne ja nach geographischer und kultureller Situation ganz unterschiedliche Lebenswelten in sich aufnehmen, ist mittlerweile sicher, dass die neurobiologischen Grundlagen von Geschlechtsunterschieden auch zu transkulturell stabilen Verhaltens- und Erlebensunterschieden führen. Nicht nur bei Gesundheit, sondern auch im Krankheitsfall sind Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachzuweisen und ihre Berücksichtigung ist in der medizinischen Praxis ein Schritt hin zu einer individualisierten Medizin.

Diesen Perspektiven geben dankenswerter Weise die Herausgeber viel Raum in ihrem Buch. Der ganze erste Teil beschäftigt sich mit den neurobiologischen Grundlagen von Geschlechtsunterschieden, mit Unterschieden in der genetischen, neurochemischen und neuroanatomischen Ausstattung, die Geschlechtsunterschiede als »natur-wissenschaftliches« Phänomen erwarten lassen. Erst im zweiten und dritten Teil geht es in Ableitung dieser Unterschiede um die Ähnlichkeiten und Unähnlichkeiten zwischen Männern und Frauen in grundlegenden psychischen Funktionen und bei psychiatrischen sowie neurologischen Erkrankungen. Mich als Psychiater freut es dabei besonders, dass die Herausgeber Geschlechtsunterschiede auch an den klassischen psychopathologischen Entitäten, nämlich der Schizophrenie und der Depression, aufzeigen lassen. Da wir uns mittlerweile im Klaren sein dürfen, dass »der kleine Unterschied« ein dauerhafter und stabiler ist, lohnt sich die Anstrengung der Herausgeber und ihrer kongenialen Autoren ein Buch zu dieser Thematik zu schreiben. Ich darf daher dem Werk eine interessierte und große Leserschaft wünschen.

München, April 2007

Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer  
Direktor des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie

# Vorwort

---

Liebe Leserin, lieber Leser,

Sie interessieren sich also für die neurowissenschaftlichen Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Nun, dieses Interesse teilen Sie mit sehr vielen anderen Menschen. Gibt man zur Zeit der Drucklegung dieses Buches (Frühling 2007) die Begriffskombination »Unterschied Frauen Männer« in die führende Suchmaschine ein, erhält man fast 1,5 Millionen Treffer. Es gibt nur wenige andere Kombinationen aus drei deutschen Worten, die mehr Seiten identifizieren. Die Verschiedenheiten von Männern und Frauen werden im Internet häufiger thematisiert als die Arbeitslosigkeit, die Erderwärmung, die Überalterung der Gesellschaft oder andere aktuelle Probleme. Schaut man sich aber die aufgelisteten Seiten zu Geschlechtsunterschieden im Gehirn und im Verhalten an, stellt man schnell fest, dass man primär auf schlechte Witze und pseudowissenschaftliche Texte stößt. Nach längerer Suche findet man durchaus auch einige wissenschaftlich fundierte Zusammenfassungen. Häufig behandeln diese aber nur schmale Ausschnitte des Themenkomplexes und richten sich ausschließlich an Experten. Darum haben wir dieses Buchprojekt in Angriff genommen.

Wir wollten die neurowissenschaftlichen Gemeinsamkeiten und die Unterschiede von Frauen und Männern in einer Breite darstellen, die es kaum in einem anderen Werk gibt. Die Themen sollten grundsätzliche neurobiologische Mechanismen umfassen, aber auch Auskunft geben zu Denk- und Handlungsprozessen sowie Krankheitsverläufen. Und gleichzeitig wollten wir das Unmögliche wagen, ein Buch zu schreiben, das sowohl für Experten interessant ist als auch für Laien lesbar. Wir erstellten eine Liste von internationalen Experten, die zu diesem Thema sehr viel zu sagen haben – und wir konnten unser Glück nicht fassen, dass die meisten von ihnen ihre Beteiligung zusagten und dann auch noch (fast) pünktlich ihre Beiträge abliefern.

Jedes Buchprojekt verfolgt eine Reihe von Zielen. Bei uns waren es zwei. Das erste Ziel war, den zwei fiktiven Gruppen von Lesern, die wir bei der Erstellung des Buches im Blick hatten, ein zufriedenstellendes Werk in die Hand zu drücken.

Die erste Leserzielgruppe sind die wissenschaftlich interessierten Laien. Wir stellten uns vor, dass diese Leser viel von Hirnunterschieden zwischen Männern und Frauen gehört und gelesen haben und häufig über widersprüchliche und teilweise populistisch abgefasste Schriftstücke verwirrt und verärgert sind, die in jeder Buchhandlung ausliegen. Diese Leser wollen ein Buch, das nicht oberflächlich ist und trotzdem, so gut es geht, für Nicht-Spezialisten verständlich; und sie wollen, dass nicht nur ein schmaler Ausschnitt behandelt wird, sondern möglichst viele der faszinierenden Facetten dieses Themas. Sie wollen also ein Buch, das durch seinen Gesamtüberblick Zusammenhänge erschließt, die vorher nicht sichtbar waren. Dafür bringen sie hoffentlich auch in extrem komplexen Bereichen wie z. B. den genetischen und neurobiologischen Grundlagen von Geschlechtsunterschieden die Bereitschaft mit, schwierige Zusammenhänge nachzuvollziehen und sich in Details zu vertiefen.

Unsere zweite Leserzielgruppe sind Wissenschaftler, für deren Arbeitsgebiet das Verstehen der Mechanismen neurowissenschaftlicher Geschlechtsunterschiede wichtig ist. Diese Kollegen suchen den neuesten Stand der Diskussion zu einem Thema und akzeptieren nicht, dass Widersprüche unerwähnt bleiben oder oberflächlich pauschalisiert werden, bloß weil sie sich nicht griffig vereinfachen oder gar populistisch umsetzen lassen. Diese Kollegen sind evtl. selber Experten zu einigen Themen dieses Buches. Sie werden uns dann (hoffentlich) nachse-

hen, dass nicht jedes Detail zu jedem Thema dargestellt werden konnte. Wir bieten ihnen mit diesem Buch und seinen vielen breitgefächerten Themen durch die Vielfalt der dargestellten Aspekte trotzdem Neues und Unerwartetes.

Das zweite Ziel dieses Buchprojektes war die Darstellung der Zusammenhänge von Fakten, die über Forschungsgegenstände und wissenschaftliche Disziplinen verstreut sind. Dieses Ziel hoffen wir dadurch zu erreichen, dass wir fast die ganze Facettenvielfalt neurowissenschaftlicher Geschlechtsunterschiede behandeln. Wir haben also zusammen mit unseren Autoren ein großes Mosaik gelegt. Die einzelnen Fragmente dieses Mosaiks können zwar problemlos für sich alleine betrachtet werden, aber erst die Gesamtbetrachtung offenbart noch ein weiteres, tieferes Bild.

Hoffentlich haben wir diese selbstaufgelegten Ziele zumindest näherungsweise erreicht.

Die Herausgeber  
Bamberg, Bochum und Durham, Juni 2007

# Inhaltsverzeichnis

## I Neurobiologie

<b>1</b>	<b>Geschlecht und Hormone</b> .....	<b>3</b>
	<i>Anna Maria Aloisi</i>	
1.1	Begriffsdefinitionen.....	4
1.2	Männlich oder weiblich? Mann oder Frau?.....	4
1.3	Androgene und Östrogene.....	5
1.4	Geschlechtsunterschiede und Immunsystem ...	13
	Literatur .....	15
<b>2</b>	<b>Biologische Grundlagen von Geschlechtsunterschieden</b> .....	<b>19</b>
	<i>Arthur P. Arnold</i>	
2.1	Was ist ein Geschlechtsunterschied? .....	20
2.2	Evolution von Geschlechtsunterschieden.....	22
2.3	Geschichte des klassischen Dogmas geschlechtlicher Differenzierung .....	24
2.4	Aktuelle Modifikationen des klassischen Dogmas .....	29
	Literatur .....	38
<b>3</b>	<b>Zelluläre Mechanismen steroid-induzierter Geschlechtsunterschiede im Gehirn</b> .....	<b>41</b>
	<i>Margaret M. McCarthy</i>	
3.1	Einführung .....	42
3.2	Überblick .....	44
3.3	Sexualverhalten von Nagern als heuristisches Modell .....	45
3.4	Fortschritte in der Erforschung von Geschlechtsunterschieden .....	48
3.5	Wissenslücken .....	54
3.6	Nicht fortpflanzungsbezogene Geschlechtsunterschiede .....	57
	Literatur .....	59
<b>4</b>	<b>Genetische Grundlagen von Geschlechtsunterschieden in ZNS-Funktionen</b> .....	<b>63</b>
	<i>Ian W. Craig, Caroline Loat</i>	
4.1	Einführung .....	64
4.2	Wie bedeutsam sind Geschlechtsunterschiede in Kognition und Verhalten? .....	64

4.3	Erbe und Umwelt bei Gehirnentwicklung und Verhalten .....	66
4.4	Untersuchungen zur Gehirnanatomie zeigen biologische Grundlagen von Verhaltensunterschieden .....	68
4.5	Geschlechtschromosomen und Geschlechtsdetermination .....	69
4.6	Einfluss von Hormonen auf Gehirn und Verhalten .....	70
4.7	Hormonunabhängige Genwirkungen auf Gehirn und Verhalten .....	71
	Literatur .....	80

## II Psychische Funktionen

<b>5</b>	<b>Funktionelle Hirnorganisation und Geschlecht</b> .....	<b>87</b>
	<i>Onur Güntürkün, Markus Hausmann</i>	
5.1	Einführung .....	88
5.2	Neokortex .....	88
5.3	Subkortikale Regionen .....	92
5.4	Zerebrale Asymmetrien .....	97
	Literatur .....	100
<b>6</b>	<b>Kognitive Geschlechtsunterschiede</b> .....	<b>105</b>
	<i>Markus Hausmann</i>	
6.1	Einführung .....	106
6.2	Geschlechtsunterschiede in spezifischen kognitiven Funktionen .....	107
6.3	Ursachen kognitiver Geschlechtsunterschiede ..	114
6.4	Der psychobiosoziale Ansatz .....	119
6.5	Alltagsrelevanz kognitiver Geschlechtsunterschiede.....	120
	Literatur .....	121
<b>7</b>	<b>Das transexuelle Gehirn</b> .....	<b>125</b>
	<i>Peggy T. Cohen-Kettenis, Stephanie H.M. van Goozen, Michael A.A. van Trotsenburg</i>	
7.1	Terminologie und Diagnose.....	126
7.2	Prävalenz und Geschlechterverhältnis in der Geschlechtsidentitätsstörung .....	127



7.3	Theorien zur atypischen Geschlechtsentwicklung .....	128	12.2	Die Mannheimer Längsschnittstudien .....	213
7.4	Verändern sich transsexuelle Gehirne nach der Geburt? .....	135	12.3	Geschlechtsunterschiede in der Gesamtprävalenz und störungsspezifischen Prävalenz psychischer Störungen .....	213
	Literatur .....	138	12.4	Geschlechtsunterschiede in der Stabilität psychischer Auffälligkeiten .....	217
<b>8</b>	<b>Geschlechterdifferenzen in der Emotionalität aus der Sicht des Neuroimaging ..</b>	<b>143</b>	12.5	Geschlechtsspezifische Wirkung von Risikofaktoren .....	218
	<i>Anne Schienle</i>		12.6	Altersübergreifende Darstellung .....	218
8.1	Geschlecht und emotionales Erleben .....	144		Literatur .....	221
8.2	Emotionen und Gehirn .....	145	<b>13</b>	<b>Ursachen der Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung .....</b>	<b>223</b>
8.3	Gehirnaktivierung bei Stimulierung mit emotionsrelevanten Reizen .....	147		<i>Kerstin Konrad, Thomas Günther</i>	
8.4	Kritische Wertung .....	154	13.1	Klassifikation .....	224
	Literatur .....	157	13.2	Epidemiologie .....	226
<b>9</b>	<b>Riechen Frauen anders als Männer? ...</b>	<b>161</b>	13.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Symptomatik, Komorbidität und assoziierten klinischen Korrelaten .....	227
	<i>Gerard Brand, Laurence Jacquot</i>		13.4	Der Einfluss biologischer Faktoren .....	230
9.1	Einführung .....	162	13.5	Implikationen für die Diagnostik .....	232
9.2	Deskriptive Daten .....	163	13.6	Implikationen für die Behandlung .....	234
9.3	Mögliche Ursachen .....	168	13.7	Schlussfolgerungen .....	235
	Literatur .....	171		Literatur .....	237
<b>10</b>	<b>Schlaf und Traum .....</b>	<b>175</b>	<b>14</b>	<b>Sind nur Frauen essgestört? .....</b>	<b>241</b>
10.1	Schlafen Männer und Frauen unterschiedlich? .....	176		<i>Reinhold G. Laessle</i>	
	<i>Hartmut Schulz, Stephany Fulda</i>		14.1	Charakteristika klinischer Essstörungen .....	242
10.2	Traumerleben bei Männern und Frauen .....	190	14.2	Thesen zur Geschlechtsspezifität von Essstörungen .....	243
	<i>Michael Schredl</i>			Literatur .....	246
<b>11</b>	<b>Der »kleine« Unterschied beim Schmerz ..</b>	<b>199</b>	<b>15</b>	<b>Multiple Sklerose – eine neuroimmunendokrine Erkrankung .....</b>	<b>249</b>
	<i>Stefan Lautenbacher</i>			<i>Norbert Sommer</i>	
11.1	Einführung .....	200	15.1	Einführung .....	250
11.2	Geschlechtsunterschiede .....	201	15.2	Verlauf .....	250
11.3	Verantwortliche Mechanismen .....	204	15.3	Symptomatik .....	251
11.4	Klinische Implikationen .....	206	15.4	Diagnostik .....	253
	Literatur .....	207	15.5	Prognose .....	253
			15.6	Therapie .....	254
			15.7	Pathogenese .....	255
			15.8	Geschlechtsspezifische Aspekte der Multiplen Sklerose .....	260
				Literatur .....	266

### III Erkrankungen des ZNS

<b>12</b>	<b>Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung psychischer Störungen ..</b>	<b>211</b>
	<i>Wolfgang Ihle, Manfred Laucht, Martin H. Schmidt, Günter Esser</i>	
12.1	Einführung .....	212

<b>16</b>	<b>Geschlechtsspezifische Faktoren bei hirnschädigenden Ereignissen . . . . .</b>	<b>269</b>		
	<i>Helmut Vedder</i>			
16.1	Hormonelle Wirkungsmechanismen im ZNS .	270		
16.2	Östrogenhormone und Krankheitsprozesse . . . . .	272		
16.3	Neuroprotektive Wirkungen von Östrogenen . . . . .	276		
16.4	Ausblick . . . . .	278		
	Literatur . . . . .	280		
<b>17</b>	<b>Demenz bei Frauen und Männern: das gleiche Problem? . . . . .</b>	<b>283</b>		
	<i>Miriam Kunz, Stefan Lautenbacher</i>			
17.1	Einführung . . . . .	284		
17.2	Geschlechtsunterschiede in der Alzheimer-Demenz . . . . .	284		
17.3	Zugrunde liegende Mechanismen der Geschlechtsunterschiede . . . . .	288		
17.4	Geschlechtsunterschiede in anderen Demenzformen . . . . .	291		
	Literatur . . . . .	292		
<b>18</b>	<b>Die Rolle von Geschlecht und Gehirn bei Schizophrenie . . . . .</b>	<b>297</b>		
	<i>Heinz Häfner</i>			
18.1	Geschlechtsunterschiede im Morbiditätsrisiko . . . . .	298		
18.2	Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter . . . . .	299		
18.3	Geschlechtsunterschiede in der Altersverteilung des Krankheitsausbruchs . . . . .	300		
18.4	Geschlechtsunterschiede in der prämorbid sozialen und beruflichen Anpassung . . . . .	302		
18.5	Geschlechtsunterschiede in der normalen Entwicklung und in nichtpsychotischen Störungsrisiken . . . . .	303		
18.6	Geschlechtsunterschiede bei den Präkursoren . . . . .	304		
18.7	Geschlechtsunterschiede bei Diagnosen, Subtypen und Symptomen . . . . .	305		
18.8	Geschlechtsunterschiede bei sekundären Verhaltensmustern im Verlauf der Schizophrenie . . . . .	307		
18.9	Erklärung von Geschlechtsunterschieden durch die Östrogenwirkung . . . . .	310		
18.10	Geschlechtsunterschiede im Langzeitverlauf . . . . .	318		
18.11	Neuroleptikabehandlung . . . . .	320		
18.12	Geschlechtsunterschiede in der Hirnentwicklung und in strukturellen Hirnabnormalitäten . . . . .	321		
18.13	Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen des höheren und hohen Lebensalters . . . . .	323		
18.14	Geschlechtsunterschiede der Symptomatik über das gesamte Altersspektrum erster Episoden . . . . .	323		
	Literatur . . . . .	324		
<b>19</b>	<b>Warum leiden mehr Frauen unter Depression? . . . . .</b>	<b>331</b>		
	<i>Christine Kühner</i>			
19.1	Evidenz . . . . .	332		
19.2	Erklärungshypothesen . . . . .	335		
	Literatur . . . . .	346		

# Autorenverzeichnis

---

**Aloisi, Anna Maria, Prof. Dr.**

University of Siena  
Department of Physiology  
Via Aldo Moro 2  
53100 Siena  
Italien

**Arnold, Arthur P., Prof. Dr.**

Univ. California Los Angeles  
Dept. Physiol. Science  
Rm LSB 4117  
621 Charles Young Drive South  
Los Angeles CA 90095-1606  
USA

**Brand, Gerard, Dr.**

Laboratoire de Neurosciences  
Faculté des Sciences et Techniques  
Université de Franche-Comté  
Place Leclerc  
25000 Besançon  
Frankreich

**Cohen-Kettenis, Peggy,  
Prof. Dr.**

Department of Medical  
Psychology  
VU University Medical Center  
P.O. Box 7057  
1007 MB Amsterdam  
Niederlande

**Craig, Ian, Prof. Dr.**

King's College London  
Institute of Psychiatry  
Social, Genetic and Developmental  
Psychiatry Centre (MRC)  
De Crespigny Park  
London, SE5 8AF  
Großbritannien

**Esser, Günther, Prof. Dr.**

Akademie für Psychotherapie  
und Interventionsforschung  
Institut für Psychologie  
Universität Potsdam  
Karl-Liebknecht-Str. 24/25  
14476 Potsdam

**Fulda, Stephany, Dipl.-Psych.**

Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstr. 2–10  
80804 München

**Goozen, Stephanie H.M. van, Dr.**

Cardiff University  
School of Psychology  
Tower Building  
Park Place  
Cardiff, CF10 3AT  
Großbritannien

**Günther, Thomas, Dr.**

Universitätsklinikum Aachen  
Klinik für Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und -psychotherapie  
Neuenhofer Weg 21  
52074 Aachen

**Güntürkün, Onur, Prof. Dr.**

Ruhr-Universität Bochum  
Fakultät für Psychologie  
Biopsychologie, GAFO 05/618  
44780 Bochum

**Häfner, Heinz, Prof. Dr.**

Zentralinstitut für Seelische  
Gesundheit  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Hausmann, Markus, PD Dr.**

Department of Psychology  
University of Durham  
South Road  
Durham DH1 3LE  
Großbritannien

**Ihle, Wolfgang, Dipl. Psych.**

Akademie für Psychotherapie und  
Interventionsforschung  
Institut für Psychologie  
Universität Potsdam  
Karl-Liebknecht-Str. 24/25  
14476 Potsdam

**Jacquot, Laurence, Dr.**

Laboratoire de Neurosciences  
Faculté des Sciences et Techniques  
Université de Franche-Comté  
Place Leclerc  
25000 Besançon  
Frankreich

**Konrad, Kerstin, Prof. Dr.**

Universitätsklinikum Aachen  
Klinik für Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und -psychotherapie  
Neuenhofer Weg 21  
52074 Aachen

**Kühner, Christine, Prof. Dr.**

Zentralinstitut für Seelische  
Gesundheit  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Kunz, Miriam, Dr.**

Universität Bamberg  
Physiologische Psychologie  
Markusplatz 3  
96045 Bamberg

**Lässle, Rainhold G., Prof. Dr.**

Universität Trier  
FB I Psychologie  
54286 Trier

**Laucht, Manfred, Prof. Dr.**

Zentralinstitut für Seelische  
Gesundheit  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Lautenbacher, Stefan, Prof. Dr.**

Universität Bamberg  
Lehrstuhl für Physiologische  
Psychologie  
Markusplatz 3  
96045 Bamberg

**Loat, Caroline S.**

King's College London  
Institute of Psychiatry  
Social, Genetic and Developmental  
Psychiatry Centre (MRC)  
Box P082, De Crespigny Park  
London, SE5 8AF  
Großbritannien

**McCarthy, Margeret M., Prof. Dr.**

Univ. Maryland Sch Med  
Dept Physiol  
655 W Baltimore St  
Baltimore MD 21201-1559  
USA

**Schienze, Anne, Prof. Dr.**

Karl-Franzens-Universität Graz  
Institut für Psychologie  
Klinische Psychologie und  
Gesundheitspsychologie  
Universitätsplatz 2/III  
8010 Graz  
Österreich

**Schmidt, Martin H. Prof. Dr. Dr.**

Zentralinstitut für Seelische  
Gesundheit  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Schredl, Michael, PD Dr.**

Zentralinstitut für Seelische  
Gesundheit  
Postfach 12 21 20  
68072 Mannheim

**Schulz, Hartmut, Prof. Dr.**

Rankestr. 32  
99096 Erfurt

**Sommer, Norbert, Prof. Dr.**

Universitätsklinikum Marburg  
und Giessen  
Klinikum für Neurologie  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35039 Marburg

**Trotsenburg, Michael van, Dr.**

Klinik für Frauenheilkunde der  
Medizinischen Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
Österreich

**Vedder, Helmut, Prof. Dr.**

Psychiatrisches Zentrum  
Nordbaden  
Allgemeinpsychiatrie und  
Psychotherapie II – AP II  
Heidelberger Str. 1a  
69168 Wiesloch

# I Neurobiologie

- Kapitel 1**    **Geschlecht und Hormone**    – 3  
*Anna M. Aloisi*
- Kapitel 2**    **Biologische Grundlagen von  
Geschlechtsunterschieden**    – 19  
*Arthur P. Arnold*
- Kapitel 3**    **Zelluläre Mechanismen steroidinduzierter  
Geschlechtsunterschiede im Gehirn**    – 41  
*Margaret M. McCarthy*
- Kapitel 4**    **Genetische Grundlagen von Geschlechts-  
unterschieden in ZNS-Funktionen**    – 63  
*Ian W. Craig, Caroline Loat*

# Geschlecht und Hormone

*Anna Maria Aloisi*

- 1.1 Begriffsdefinitionen – 4**
- 1.2 Männlich oder weiblich? Mann oder Frau? – 4**
- 1.3 Androgene und Östrogene – 5**
  - 1.3.1 Was bewirken sie? – 5
  - 1.3.2 Steroidsynthese – 5
  - 1.3.3 HPA, HPG und Stress – 7
  - 1.3.4 Wirkmechanismus der Geschlechtshormone – 7
  - 1.3.5 Androgen- und Östrogenrezeptoren – 8
  - 1.3.6 Geschlechtsunterschiede im Gehirn und bei kognitiven Funktionen – 9
  - 1.3.7 Geschlechtshormone im ZNS – 9
  - 1.3.8 Stress, Schmerz, Hormone und Immunsystem – 11
  - 1.3.9 Geschlechtsunterschiede bezüglich der HPA-Achse – 11
- 1.4 Geschlechtsunterschiede und Immunsystem – 13**
  - 1.4.1 Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) – 13
  - 1.4.2 Migrationsinhibitionsfaktor – 13
- Literatur – 15**



Geschlecht, Gender und Hormone – diese drei Begriffe werden in verschiedenen aktuellen Überblicksarbeiten zu Geschlechtsunterschieden verwendet. In diesem Kapitel sollen sie definiert und Untersuchungsergebnisse vorgestellt werden, die ihre Beziehung zueinander beleuchten. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei physiologischen Geschlechtsunterschieden unter Berücksichtigung derjenigen Hormone, die Geschlecht und Gender beeinflussen. Es werden nur gonadale Hormone (Androgene und Östrogene) besprochen, die als Geschlechtshormone bezeichnet werden und deren Ursprung nicht ausschließlich auf den Gonaden basiert. Dieses Kapitel kann keinen vollständigen Überblick liefern und soll sich auch nicht nur auf einen bestimmten Aspekt konzentrieren. Vielmehr will es die interessantesten Forschungsfelder betrachten, in denen Einflüsse von Hormonen auf Geschlecht und Gender aufgezeigt oder vermutet wurden.

## 1.1 Begriffsdefinitionen

---

Obwohl die Verwendung der Begriffe »Geschlecht« und »Gender« weit verbreitet ist, gilt es, ihre Bedeutung zu erklären. Der Begriff **Geschlecht** dient zur Klassifizierung von Lebewesen als entweder männlich oder weiblich, entsprechend ihrer Fortpflanzungsorgane und der Funktionen, die auf den entsprechenden Chromosomen basieren. Daher werden Personen mit zwei X-Chromosomen (XX) als weiblich, Individuen mit der Kombination von X- und Y-Chromosom (XY) dagegen als männlich angesehen.

Der Begriff **Gender** wird insbesondere in englischsprachigen Ländern gebraucht, während andere Sprachen keinen ähnlichen Begriff zur Beschreibung männlicher/weiblicher Individuen verwenden. In der wissenschaftlichen Literatur wird der Begriff Gender jedoch zunehmend gebraucht, insbesondere wenn auf soziokulturelle Lebensaspekte von Individuen Bezug genommen wird. Daher sollte man von Gender sprechen, wenn man sich auf das Selbstbild einer Person als männlich oder weiblich oder auf ihr Geschlechterrollenverhalten bezieht. Gender wurzelt in der Biologie, wird aber durch Umwelt und Erfahrung geformt.

## 1.2 Männlich oder weiblich? Mann oder Frau?

---

Die Zuordnung zu dem einen oder anderen Geschlecht beantwortet nicht immer die Frage, ob ein Individuum ein Mann oder eine Frau ist. Da während der normalen Expression der beiden **Chromosomen** verschiedene Störungen auftreten können, ergibt sich eine Vielfalt von Möglichkeiten, durch die eine Person »weiblicher« oder »männlicher« wird. Wenn eine Person z. B. XY-männlich ist, aber keine Androgenrezeptoren besitzt, wird sie einen »weiblichen« Phänotyp entwickeln. Bei weiblichen Individuen spielt es eine große Rolle, welches der X-Chromosomen aktiv ist, das väterliche oder das mütterliche, denn es ist immer nur ein X-Chromosom aktiv, während das andere deaktiviert wird. Die anfängliche Entscheidung, welches X-Chromosom deaktiviert wird, scheint zufällig zu sein (Carrel et al. 1999). Es wird vermutet, dass diese Entscheidung die geschlechtsspezifischen Risiken für die Anfälligkeit gegenüber bestimmten Krankheiten determiniert.

Zusätzlich zu einem männlichen oder weiblichen Genotyp hat die Entwicklung von männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorganen zur Folge, dass **Hormone** produziert werden, die typisch für

### 1.3 · Androgene und Östrogene

weibliche oder männliche Lebewesen sind. Obwohl Gene die Geschlechtsdifferenzierung initiieren, spielen die von den Gonaden ausgeschütteten Hormone eine wichtige Rolle für diese Differenzierung. Während sich die Hoden in der 6. bis 7. Schwangerschaftswoche entwickeln, beginnt mit der Produktion von Testosteron um die 9. Woche eine Serie von Veränderungen, die zu einer Maskulinisierung des Gehirns und der Genitalien führt. Durch diese Maskulinisierung wird die vorgegebene weibliche Differenzierung umgangen. Daher unterscheiden sich Individuen nicht nur als Folge genetischer Variabilität, sondern unter Umständen auch infolge pränataler hormoneller Einflüsse.

Tierexperimentell wurde bereits gezeigt, dass weibliche Lebewesen – abhängig von ihrer Position im Uterus und dem Testosteronniveau, dem sie durch männliche Geschwister aus dem gleichen Wurf ausgesetzt sind – mehr oder weniger maskulinisiert werden können (Vandenbergh u. Huggett 1995). Auswirkungen zeigen sich an den äußeren Genitalien und im Gehirn. Einzelne hormoninduzierte Wirkungen wurden auch bei menschlichen Zwillingen beschrieben (z. B. McFadden 1993).

## 1.3 Androgene und Östrogene

### 1.3.1 Was bewirken sie?

Da Gonadenhormone stark an Fortpflanzungsfunktionen beteiligt sind, wurden sie als geschlechtsspezifisch angesehen (d. h. Androgene wirken in männlichen und Östrogene in weiblichen Lebewesen). Tatsächlich wirken aber sowohl Androgene wie Östrogene in beiden Geschlechtern. Bei Männern liegt ein Östrogenspiegel von etwa 50 pg/ml vor, während bei Frauen der Testosteron-Plasmaspiegel im Vergleich zu Östradiol relativ hoch liegt (500 pg/ml Testosteron gegenüber 300–500 pg/ml Östradiol in der Hochphase). Möglicherweise führt die Gepflogenheit, Testosteron in ng/ml anstatt in pg/ml auszudrücken (bei Frauen: 0,5 ng/ml vs. 500 pg/ml) den Betrachter irrtümlicherweise zu der Annahme, dass der Testosteron-Plasmaspiegel bei Frauen sehr niedrig liegt und nicht wichtig genug ist, um bestimmt und – falls notwendig – korrigiert zu werden. Es wird

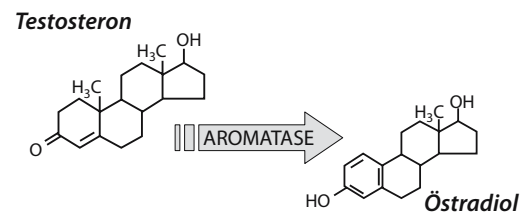
jedoch zunehmend deutlicher, dass die Aufrechterhaltung eines physiologischen Testosteronspiegels bei Frauen nicht nur aus ästhetischen Gründen bedeutsam ist (beispielsweise verursacht ein hoher Testosteronspiegel Hirsutismus), sondern auch aufgrund wichtiger psychischen Prozesse, an denen Testosteron beteiligt ist (z. B. der Stimmungslage).

### 1.3.2 Steroidsynthese

Für Steroide gibt es zwei Synthesewege, über Pregnenolon oder über Progesteron. Welche Steroide produziert und ausgeschüttet werden, hängt von den physiologischen (oder pathophysiologischen) Eigenschaften der steroidogenen Zelle und der Aktivität der inhärenten Enzymsysteme ab. An der Synthese von Steroidhormonen sind bis zu fünf verschiedene Hydroxylasen, zwei Dehydrogenasen, eine Reduktase und eine Aromatase beteiligt (■ Abb. 1.1). Die Steroidhydroxylasen und die Aromatase gehören zur Zytochrom-P450-Supergenfamilie (CYP).

Bei normal menstruierenden Frauen wird mehr als 95% des zirkulierenden Östradiols unmittelbar von den Ovarien ausgeschüttet, der Rest stammt aus der peripheren Umwandlung von Östron. Etwa 60% des zirkulierenden Testosterons und 100% des zirkulierenden Dihydrotestosterons (DHT) stammen aus der peripheren Umwandlung von Androstenedion, einem der Hauptprodukte der Nebenniere.

In postpubertären männlichen Primaten stammt mehr als 95% des zirkulierenden Testosterons aus den **Testes**, der Rest aus metabolischer Umwandlung von Vorläufern, die hauptsächlich von der Nebennierenrinde ausgeschüttet werden,



■ Abb. 1.1. Umwandlung von Testosteron in Östradiol



wie DHEA, DHEA-Sulfat und Androstenedion. Diese schwachen Androgene stellen ein Reservoir an Vorläufersubstanzen für eine periphere Umwandlung in biologisch aktives Testosteron bereit. Bei Männern stammen zwei Drittel oder sogar mehr des zirkulierenden Östradiols aus testikulären Sekretionen, der Rest aus peripherer Umwandlung von Testosteron und Östron. Wie auch bei Frauen wird das zirkulierende DHT bei Männern hauptsächlich aus der peripheren Umwandlung von Androstenedion gewonnen.

Neben der Ausschüttung durch die Hauptdrüsen (Gonaden und Nebennierenrinde) können biologisch aktive Steroide peripher (in Haut und Fettgewebe) aus anderen aktiven Hormonen produziert werden. Testosteron fungiert z. B. als ein Prohormon, das in andere potente Hormone (DHT und Östradiol) umgewandelt werden kann.

### Hormonveränderungen

Bei Frauen kann es neben den Hormonveränderungen über den **Monatszyklus** auch durch **Schwangerschaft** zu großen hormonellen Umstellungen kommen. Die Schwangerschaft ist keine homogene Phase, da der weibliche Körper während der Schwangerschaft und der Vorbereitung auf die Geburt kontinuierlichen Veränderungen unterworfen ist. Auf den progressiven Anstieg des Plasmaspiegels von Östradiol folgt beispielsweise eine Verstärkung des analgetischen Systems. Dieser Effekt scheint sowohl auf prä- wie auf postsynaptischer Ebene über das spinale analgetische Dynorphin/ $\kappa$ -Opioid-System vermittelt zu werden (Craft et al. 2004).

Bei **postmenopausalen Frauen** schütten die Ovarien keine Östrogene mehr aus. Extragonadal werden Östrogene aber weiterhin produziert und wirken lokal als parakrine oder sogar intrakrine Faktoren. Zu diesen Produktionsorten gehören das Fettgewebe, das vaskuläre Endothelium und verschiedene Gehirnareale.

Es wird angenommen, dass bei postmenopausalen Frauen und bei Männern das zirkulierende Östradiol die östrogenen Wirkungen nicht antreibt, dass es also reaktiv anstatt proaktiv ist. In diesen Fällen stammen die zirkulierenden Östrogene aus extragonadaler Produktion, wo sie lokale Wirkungen entfalten. Wenn sie dem lokalen Metabolismus

entgehen, gelangen sie in den Kreislauf. Daher reflektiert das zirkulierende Östrogen bei postmenopausalen Frauen und bei Männern lediglich die östrogenen Wirkungen, reguliert sie jedoch nicht (Simpson 2003).

Veränderungen im Hormonspiegel der Gonadenhormone kommen bei Männern und Frauen häufig vor und haben verschiedene Ursachen. Ein niedriges Testosteronniveau beispielsweise ist eine häufige Folge therapeutischer Interventionen. Symptomatischen Hypogonadismus stellt man häufig bei männlichen Krebspatienten fest, die dauerhaft **Opioid**e einnehmen (Rajagopal et al. 2004).

Wir fanden ähnliche Resultate bei Männern über 55 Jahren, die über lange Zeit wegen chronischer Schmerzen nicht-malignen Ursprungs mit intrathekalen Injektionen von Opioiden behandelt wurden (Aloisi et al. 2005). Patienten, die mit Morphium behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verringerung des Testosteron-Serumspiegels (0,99 ng/ml gegenüber 2,47 ng/ml in der Kontrollgruppe). Dieser Testosteron-Plasmaspiegel liegt klar im Bereich des Hypogonadismus (<3 ng/ml). Das klinische Bild wird oft von Veränderungen des sexuellen Interesses und der Sexualfunktionen, von Depressionen, Muskelabbau und Osteoporose begleitet.

Der Opioid-induzierte Hypogonadismus bildet sich sehr schnell heraus und bleibt über die gesamte Behandlung mit Opioiden bestehen. Aufgrund des Wirkortes der Opioiden gelangten wir zu der Annahme, dass bei diesen Patienten die Unterdrückung der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse durch Opioiden wahrscheinlich auf der Ebene des Hypothalamus erfolgt, da man im Hypothalamus Opioidrezeptoren findet (Jordan et al. 1996) und sich der Hormonspiegel der Gonadotropine (FSH und LH) nicht veränderte. Störungen der gonadalen Funktionen führen im Allgemeinen zur Hyperaktivität des Hypothalamus, d. h. zu einem höheren Plasmaspiegel von FSH und LH, wie man ihn im Allgemeinen bei postmenopausalen Frauen beobachtet.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass kurzfristige und auch langfristige Opioidgaben zu einer Verringerung des Testosteronspiegels und einer Veränderung des Sexualverhaltens führten (Roberts et al. 2002; Ceccarelli et al. 2006).

### 1.3.3 HPA, HPG und Stress

Umwelteinflüsse wie z. B. chronischer Stress können bei Frauen signifikante Veränderungen des Plasmaspiegels von Hormonen verursachen. Stressfaktoren wie psychologische Krisen, Umweltgifte und anstrengendes Sporttraining können zu einer Dysfunktion der Ovarien führen, die den Hormonspiegel und möglicherweise sogar den Zeitpunkt der Menopause beeinflusst. Ovarielle Dysfunktionen, die sich als **sekundäre Amenorrhö** zeigen, sind bei jungen Frauen tatsächlich weit verbreitet, etwa 5–18% der Frauen unter 40 Jahren sind betroffen. Für bis zur Hälfte dieser Fälle von vorzeitiger Ovarialinsuffizienz kann keine Ursache gefunden werden, daher werden oft Umwelt- oder psychogene Faktoren als Auslöser der sog. funktionellen hypothalamischen Amenorrhö (FHA) angenommen.

In der komplexen Interaktion zwischen der **Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse** (HPA-Achse) und der **Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse** (HPG-Achse) verläuft die Wirkrichtung nicht ausschließlich einseitig von der HPA-Achse auf die HPG-Achse. Viele Untersuchungen haben stattdessen auch starke Wirkungen der HPG-Achse-Produkte auf die HPA-Achse gezeigt. Eine potenzielle Verknüpfung zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und der HPA-Reaktion auf Stress resultiert beispielsweise aus dem Befund, dass Östrogene durch Bindung an Rezeptoren auf dem CRH-Gen die CRH-Aktivität erhöhen können (Vamvakopoulos u. Chrousos 1993). Die Annahme, dass das weibliche Steroid Östrogen auch unmittelbare Einflüsse auf das Nebennierenmark ausübt und so sympatho-adrenale Wirkungen auslöst, wird auch durch Resultate gestützt, die in Zellen des Nebennierenmarks bei Frauen Östrogenrezeptor-Immunoreaktivität feststellten (Saunders et al. 1997). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Androgene und Glukokortikoide gemeinsam zur Regulation der Sekretionen von Hypophyse und Nebenniere beitragen, sowohl unter Normal- wie auch unter Stressbedingungen. Testosteron hemmt bei Stress diese Sekretionen, möglicherweise über eine veränderte Sekretionsfähigkeit von Kortikotrophen der Hypophyse oder über Veränderungen in der Reaktion/Funktion von

Mechanismen, die an der Wahrnehmung und Einschätzung aversiver Stimuli beteiligt sind (Patchev et al. 2004).

### 1.3.4 Wirkmechanismus der Geschlechtshormone

**Bindung der Steroidhormone.** Im Blutkreislauf liegen Steroidhormone in zwei Formen vor: gebunden und ungebunden. Testosteron und Östradiol sind zu mehr als 97% an Plasmaproteine gebunden, insbesondere an das **sexualhormonbindende Globulin** (SHBG) und unspezifisch an **Albumin**. Männliches und weibliches SHBG unterscheiden sich. Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle, da es zusätzlich zu seiner Fähigkeit, Steroidhormone im Plasma zu binden, über seinen eigenen Membranrezeptor auch an der Signalübertragung beteiligt sein kann (Kahn et al. 2002). Bei normalen Männern und Frauen sind 40–65% des zirkulierenden Testosterons und 20–40% des zirkulierenden Östradiols an SHBG gebunden (Dunn et al. 1981). Die Bindung an SHBG verändert den Metabolismus von Testosteron, verringert seine metabolische Clearance und seine Konversionsrate zu Androstenedion (Vermeulen u. Ando 1979). SHBG blockiert darüber hinaus die Diffusion von Steroidhormonen aus dem Blutstrom, wodurch deren Bindung an intrazelluläre Androgen- oder Östrogenrezeptoren verhindert wird. Der nicht an SHBG gebundene Anteil eines Hormons wird als biologisch aktiv betrachtet (Mendel 1989).

Testosteron und Östradiol binden an derselben SHBG-Bindungsstelle, wobei die Affinität für Testosteron höher ist als für Östradiol. Wenn der Testosteronspiegel niedrig ist, bindet daher der größte Teil an SHBG, wodurch Östradiol stärkere Einflüsse auf den Körper ausüben kann. Dieses Phänomen könnte die Gynäkomastie erklären, die bei klinischen Störungen, bei denen hohe SHBG-Konzentrationen auftreten, oft beobachtet wird (Ford et al. 1992; Abalovich et al. 1999). Da bei der klinischen Bewertung eines Steroidhormons routinemäßig auch die Gesamtzirkulation des Steroids interpretiert wird, ist es wichtig, dabei das SHBG-Niveau zu berücksichtigen.

Bei gesunden Männern kann die SHBG-Konzentration durch viele Faktoren beeinflusst werden. Beispielsweise erhöht sich durch eine Östradiolbehandlung das SHBG-Niveau im Blut zusammen mit der Gesamtkonzentration von Testosteron. Darüber hinaus steigt SHBG bei Männern mit zunehmendem Alter an, daher verringert sich der Anteil freien Testosterons und erreicht bei Männern über 60 Jahre das niedrigste Niveau (Leifke et al. 2000). Bei Lebererkrankungen und Hyperthyreose ist das SHBG-Niveau ebenfalls erhöht (Rosner 1990).

Viele unkonjugierte Steroide binden an Albumin, diese Bindung ist unspezifisch und von niedriger Affinität. Die Bindung dieser Steroide an Plasmaalbumin hat nur geringe Auswirkungen auf den Metabolismus. Im Gegensatz dazu binden Steroid-Sulfokongjugate stark an Plasmaalbumin und werden daher nur langsam aus dem Blut entfernt. Testosteron und Östradiol werden als Glukoronide und Sulfonate im Urin ausgeschieden.

**Wirkungsprinzip der Steroidhormone.** Steroidhormone können über genomische und nicht-genomische Prozesse Einfluss auf Zellen nehmen. **Genomische Prozesse** laufen über Transkription und Translation neuer Genprodukte und erfordern oft mehrere Stunden bis zur Wirkung. **Nicht-genomische Wirkungen** treten sehr schnell ein und beruhen auf Ionenbewegungen (Falkenstein et al. 2000). An diesen schnellen Wirkungen sind insbesondere G-Proteine, Kalziummobilisation, Adenylzyklase, Phospholipase C oder Tyrosinkinase beteiligt. So inhibiert Östradiol die Aktivität von  $Ca^{++}$ -Kanälen des L-Typs und beeinflusst die  $Ca^{++}$ -Signalkaskade. Die G-Protein- und  $Ca^{++}$ -Signalwege sind für die Gedächtnisfunktion von wesentlicher Bedeutung.

Bei genomischen Prozessen aktivieren Steroidhormone die entsprechenden Rezeptoren, die ligandengebundenen Steroidhormonrezeptoren dimerisieren und binden an spezifische hormon-responsive Elemente auf der DNA, um den Transkriptionsprozess in Gang zu setzen. Die Forschung hat gezeigt, dass der Steroidhormonrezeptor nicht allein agiert, sondern mit einer Vielzahl von Ko-regulatorproteinen in zellspezifischen Positionen interagiert, die gewebespezifische Effekte ermöglichen.

### 1.3.5 Androgen- und Östrogenrezeptoren

**Östrogenrezeptoren.** Es gibt zwei Subtypen von Östrogenrezeptoren ( $ER\alpha$  und  $ER\beta$ ) mit unterschiedlicher Verbreitung. Bei der Ratte findet sich die höchste Dichte von  $ER\alpha$  im Uterus, den Testes, der Hypophyse, Ovarien, Niere und Nebenniere, während sich  $ER\beta$  Rezeptoren eher im ZNS befinden (Smith 1994). Eine Östrogenbehandlung kann die Transkription zahlreicher Gene beeinflussen, die keine Östrogen-responsiven Elemente enthalten, dies geschieht über Interaktion der Östrogenrezeptoren mit anderen Transkriptionsfaktoren zur Steigerung (Transkriptions-Koaktivator) oder Verringerung (Transkriptions-Korepressor) der Transkription.

**Androgenrezeptoren.** Dagegen ist nur ein Typ des Androgenrezeptors (AR) bekannt, der sich auch im ZNS, einschließlich des Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks, befindet. Obwohl die intrazelluläre Aromatisierung von Testosteron zu Östradiol (■ Abb. 1.1) und die darauf folgende Aktivierung von Östrogenrezeptoren für viele androgene Funktionen verantwortlich ist (Kawata 1995), wird ein großer Teil androgener Wirkungen über Aktivierung von Androgenrezeptoren in Zielgeweben erreicht (Collado et al. 1992). Androgenrezeptoren werden durch Androgene hochreguliert (Lu et al. 1999), Androgene kontrollieren außerdem die Aktivität des Enzyms Aromatase, wodurch die lokale Konzentration von Östradiol indirekt reguliert wird (Roselli u. Resko 1997). Im Neuron kann Testosteron

- an Androgenrezeptoren binden,
- mittels 5- $\alpha$ -Reduktase zu 5- $\alpha$ -DHT umgewandelt werden und an Androgenrezeptoren binden,
- mittels Aromatase zu Östradiol umgewandelt werden und an Östrogenrezeptoren binden,
- über einen von verschiedenen metabolischen Prozessen zu einer androgenen metabolischen Form umgewandelt werden, die weder an Androgen- noch an Östrogenrezeptoren bindet (Kawata 1995).

**Rezeptordichte.** Die Reaktivität der Zellen auf Steroidhormone hängt von der Rezeptordichte ab. Aus diesem Grund können Mechanismen, welche die Rezeptordichte verändern, auch die Steroidwirkungen wesentlich beeinflussen. Wie in einer

aktuellen Übersichtsarbeit von Patchev (2004) dargestellt, unterliegt die Expression verschiedener Steroidrezeptoren im ZNS einer homologen Herabregulierung durch den entsprechenden Liganden. Androgenrezeptoren zeigen andersgeartetes Verhalten: ihre Zahl steigt nach endogener Freisetzung oder exogener Gabe von Androgenen an. Daher erzeugt ein physiologisches Androgenniveau bestimmte Rezeptordichten, die für die vollständige Ausprägung der Androgenwirkungen notwendig sind. Das Gen für den Androgenrezeptor befindet sich auf dem X-Chromosom (Brinkmann 2001). Da die X-Inaktivierung mit dem Alter stärker wird (Toghi et al. 1995), steht die nachlassende zelluläre Reaktion auf eine Testosteronbehandlung im Zusammenhang mit der Verringerung der Androgenrezeptoren.

Bei Frauen steigt 72 Stunden nach einer **Ovariectomie** die Anzahl von Östrogenrezeptoren in der gesamten Neuroachse an, wie in einer Studie berichtet wurde (Shugrue et al. 1992). Eine weitere Studie stellte einen Anstieg der Östrogenrezeptoren in vielen Gehirnregionen und peripheren Bereichen nach länger zurückliegender Ovariectomie fest (Mohamed u. Abdel-Rahman 2000). Diese Untersuchungen führten zu der Schlussfolgerung, dass Östrogen im Gehirn die fortlaufende Transkription moduliert und dass diese Transkriptionsprozesse durch permanente Rezeptoraktivität oder lang anhaltenden Östrogenmangel gestört werden (Foster 2005). Im Gehirn besteht kein enger Zusammenhang zwischen der Transkription, an der Östrogen-responsive Elemente beteiligt sind, und dem Plasmaspiegel von Östrogen; die ligandenunabhängige Transkription kann starke Einflüsse auf die basale Transkription haben (Ciana et al. 2003). Während die Transkription zusammen mit dem initialen Anstieg des Plasma-Östrogenspiegels im Diöstrus zunimmt, verringert sie sich in der Phase der höchsten Östrogenwerte im Proöstrus stark (Ciana et al. 2003). Dieses Phänomen könnte eine Adaptation des Gehirns an die fluktuierenden Östrogenspiegel während des Menstruationszyklus und den sehr hohen Östrogenspiegel während der Schwangerschaft reflektieren. Chronisch gesteigerte Hormonspiegel sind beispielsweise mit beeinträchtigten Gedächtnisleistungen in Aufgaben mit deutlicher emotionaler oder Stresskomponente verknüpft (Gibbs et al. 1998; Galea et al. 2001).

### 1.3.6 Geschlechtsunterschiede im Gehirn und bei kognitiven Funktionen

Beim Menschen ist das männliche Gehirn schwerer und größer als das weibliche (► Kap. 5). Einer der zuerst entdeckten morphologischen Geschlechtsunterschiede betraf den sexuell dimorphen Nukleus (SDN) im präoptischen Areal des Hypothalamus, der bei Männern doppelt so groß ist wie bei Frauen (Gorsky 2002). Interessanterweise sind jedoch der zerebrale Blutfluss (Ragland et al. 2000) und der Glukosemetabolismus (Andreason 1994) im weiblichen Gehirn höher. Obwohl es keine Geschlechtsunterschiede bei der Dicke des Kortex gibt, sind Dichte und Anzahl von Neuronen bei Männern höher: Dies deutet darauf hin, dass der männliche zerebrale Kortex deutlich mehr Neuronen besitzt. Experimente mit Ratten zeigen, dass Testosteron den apoptotischen Neuronenuntergang hemmt, dieses Phänomen ist bei Männern für die größere Zahl von Neuronen im SDN des präoptischen Areals im Hypothalamus verantwortlich (Davis et al. 1996). Zur stärksten Reduktion kortikaler Neuronen kommt es beim Menschen während der letzten 10 Schwangerschaftswochen, was vermuten lässt, dass Geschlechtsunterschiede in der Zahl kortikaler Neuronen durch biologische Faktoren, die in utero wirken, verursacht werden.

Eine einfache Erklärung für diese Effekte ist die Tatsache, dass Östradiol und Testosteron das Gehirn über das Kreislaufsystem erreichen können. Gonadenhormone haben eine niedrige Molekularmasse (270–379 kDa) und sind ausreichend lipophil, um die Blut-Hirn-Schranke durch einfache Diffusion passieren zu können. Aber ebenso wie Zellen in der Nebennierenrinde, in den Ovarien, Testes und der Plazenta können auch Zellen in bestimmten Gehirnarealen eine Cholesterolsseitenkettenspaltung durchführen.

### 1.3.7 Geschlechtshormone im ZNS

Das ZNS ist eine Zielregion gonadaler Hormone, und es wird immer klarer, dass signifikante hormonelle Veränderungen zahlreiche Prozesse im ZNS modulieren können. So genannte **organisierende** Effekte sind Wirkungen von Geschlechtshormo-

nen, die permanente Spuren im ZNS hinterlassen. Diese Wirkungen treten während der Entwicklung ein und sind dauerhaft. Geschlechtshormone üben aber auch während des adulten Stadiums weiterhin Wirkungen aus, diese werden als **aktivierend** bezeichnet.

Die Rolle von **Östrogen** für die Aufrechterhaltung neuronaler Integrität und für die Plastizität im ZNS wird zunehmend deutlicher. Verschiedene Studien stellten bei gesunden postmenopausalen Frauen Verbesserungen kognitiver Leistungen durch Östrogentherapie fest (Smith u. Zubieta 2001), wobei am häufigsten über eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses berichtet wird.

Es gibt eine Reihe potenzieller Mechanismen, über die Östrogen kognitive Funktionen unterstützen könnte. Beispielsweise besitzt **Östradiol** antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften, diese können Gehirnschäden entgegenwirken (► Kap. 16 und 17), welche durch freie Radikale verursacht werden (Smith u. Zubieta 2001). Im menschlichen Gehirn finden sich Östrogenrezeptoren in verschiedenen Regionen, wobei der ER $\alpha$ -Subtyp die höchsten Konzentrationen in der Amygdala, im Hypothalamus und in Teilen der hippocampalen Formation zeigt. Der ER $\beta$ -Subtyp wird am häufigsten im **Hippokampus**, im Klamstrum und im Kortex gefunden (Osterlund et al. 2000).

Ein bekanntes Zielgebiet neuromodulatorischer Wirkungen von Gonadenhormonen ist die hippocampale Formation, die an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Östrogene haben nicht nur genomische, sondern auch schnelle nicht-genomische Einflüsse auf die synaptische Plastizität im Hippokampus. Das Vorhandensein von Östradiol im Hippokampus kann – neben der Bereitstellung des Hormons über den Blutkreislauf – mit dem Vorkommen von Zytochrom-P450-Aromatase im Hippokampus erklärt werden; diese Aromatase wurde kürzlich bei der adulten Ratte und beim Menschen im Hippokampus nachgewiesen. Dieses Enzym vermittelt die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol (Azcoitia et al. 2001). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Östradiol in hippocampalen Neuronen aus Cholesterol synthetisiert werden kann.

Die Wirkungen von **Androgenen** auf die neuronale **Exzitabilität** sind umstritten. Während die

beobachteten exzitatorischen Wirkungen von Testosteron wahrscheinlich auf seine Umwandlung in Östradiol zurückgehen (Beyenburg et al. 2001), kann Testosteron sogar den epileptogenen Effekten von Östradiol entgegenwirken (Edwards et al. 1999). Außerdem kann es die Reaktion von Östrogenrezeptoren antagonisieren und die Dichte von Östrogenrezeptoren im Gehirn herabregulieren (Brown et al. 1996). Interessanterweise verbessert eine Testosteronersatztherapie bei Epilepsie die Kontrolle von Krampfanfällen, wenn Testosteron in Kombination mit Testolaktone verabreicht wird, einem Aromatasehemmer, der die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol unterbindet (Herzog et al. 1993).

Bei Männern kann ein vorübergehende Erhöhung des Steroidhormonspiegels auf das Dreifache durch Gabe von humanem Choriogonadotropin dazu führen, dass die Schwelle zur Auslösung einer motorischen Reaktion bei transkranieller Magnetstimulation des primären Motorkortex sinkt (Bonifazi et al. 2004). Da der Schwellenwert für die Auslösung einer motorischen Reaktion die Exzitabilität der Motoneuronen reflektiert, kann angenommen werden, dass Geschlechtssteroid die kortikospinalen Bahnen fasilitieren. Interessanterweise fanden Smith et al. (2002) bei Frauen während der späten Follikularphase des Menstruationszyklus, in der die Östradiolkonzentration im Blut 3,5-mal höher ist als in der frühen Follikularphase, keine signifikanten Veränderungen dieser Schwelle. Diese Unterschiede lassen vermuten, dass männliche Neuronen über ein höheres Exzitabilitätsniveau als weibliche verfügen und dass Östradiol die Exzitabilität bei Männern steigert, bei Frauen jedoch nicht.

Untersuchungen zu **kognitiven Fähigkeiten**, darunter insbesondere diejenigen, die sich auf Geschlechtsunterschiede konzentrierten, haben gezeigt, dass Frauen im Allgemeinen bessere verbale Fähigkeiten, eine höhere Wahrnehmungsgeschwindigkeit und bessere feinmotorische Fähigkeiten besitzen, während Männer in Tests zu räumlichen und mathematischen Fähigkeiten und grobmotorischer Kraft häufig besser abschneiden (Hampson 1990; ► Kap. 6). Interessanterweise werden die Leistungen von Frauen in bestimmten Tests kognitiver Fähigkeiten durch Veränderungen des weiblichen

### 1.3 · Androgene und Östrogene

Hormonspiegels über den Menstruationszyklus beeinflusst. In der präovulatorischen Phase beispielsweise, in der relative hohe Östrogenwerte vorherrschen, werden geringe Verschlechterungen der räumlichen Fähigkeiten und Verbesserungen in Aufgaben zur manuellen Koordination und artikulatorischen Fähigkeit beobachtet (Hampson 1990).

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass weibliche Geschlechtshormone die Leistungen bei denjenigen Fertigkeiten verbessern, bei denen Frauen normalerweise besser abschneiden, während sie die Leistungen in Aufgaben, die Männer normalerweise besser können, verschlechtern (Wizemann u. Pardue 2001).

#### 1.3.8 Stress, Schmerz, Hormone und Immunsystem

Man nimmt an, dass Gonadenhormone eine Rolle für Geschlechtsunterschiede bei verschiedenen **chronischen Schmerzsyndromen** und Immunreaktionen spielen (Craft et al. 2004; Grossman et al. 1991; ► Kap. 11). Östrogene scheinen die Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome zu fördern, während Androgene dagegen schützen sollen (Craft et al. 2004). Androgene scheinen auch die Aktivität des Immunsystems zu verringern, während Östrogene dessen Aktivität eher fördert, wie sich in der größeren Häufigkeit von Störungen des Immunsystems bei Frauen zeigt (Whitacre 2001).

Im Schmerzsystem, ebenso wie in den anderen sensorischen Systemen, zeigen sich Geschlechts- wie auch Gender-Unterschiede. Es wurde wiederholt gezeigt, dass Frauen häufiger und intensiver an Schmerzen leiden als Männer. Diese Resultate werden durch klinische und experimentelle Befunde gestützt, die demonstrieren, dass weibliche Lebewesen eine geringere Schwelle für nozizeptive Stimuli haben als männliche und auf dieselben Schmerzreize eine stärkere Verhaltensreaktion zeigen, auch in den inneren Organen (Giamberardino 2000).

Experimentelle und klinische Befunde verweisen auf eine Beteiligung weiblicher Gonadenhormone an vielen chronischen Schmerzsyndromen. Veränderungen im Östrogen-Plasmaspiegel

korrelierten mit wiederkehrenden Schmerzen bei Frauen (Marcus et al. 1995). Bei postmenopausalen Frauen, die sich eine Östrogensatztherapie unterziehen, ist ein erhöhtes Vorkommen von temporomandibulärem Gelenkschmerz zu beobachten (Le Resche 1997). Kürzlich stellten wir fest, dass männliche Ratten, die über zwei Tage intrazerebroventrikuläre Östrogeninjektionen erhielten, stärkeres Leckverhalten in Reaktion auf Formalin-induzierten Schmerz zeigten als Kontrolltiere, die Injektionen mit Kochsalzlösung erhielten (Aloisi u. Ceccarelli 2000).

Östrogene scheinen also die Schmerzwahrnehmung zu fördern – dies könnte zum Teil erklären, warum chronische Schmerzsyndrome häufiger bei Frauen auftreten (Berkley 1997).

Im Gegensatz dazu verfügen wir nicht über ausreichende Informationen zur Rolle von Androgenen bei Schmerz. Die meisten durchgeführten Studien weisen allerdings darauf hin, dass Androgene bei Schmerzen helfen. Beispielsweise wurde bei Arbeiterinnen ein inverser Zusammenhang zwischen Plasmatestosteron und arbeitsbedingten Schulter- und Nackenschmerzen gefunden (Karggaard et al. 2000). Ähnliche Resultate stammen aus Tierexperimenten: beispielsweise wurde festgestellt, dass bei männlichen Ratten Testosteron eine Schutzfunktion gegen Adjuvans-induzierte Arthritis ausübt (Harbuz et al. 1995).

#### 1.3.9 Geschlechtsunterschiede bezüglich der HPA-Achse

Die Forschung hat gezeigt, dass schwere traumatische Erlebnisse in der Kindheit einen Faktor für Störungen des neuroendokrinen Systems und der HPA-Achse darstellen könnten; diese Störungen sollen mit erhöhtem Auftreten von stress- und schmerzbezogenen Krankheiten in Zusammenhang stehen (Weissbecker et al. 2006). Zahlreiche Tierexperimente haben gezeigt, dass nach Stimulation der HPA-Achse der Glukokortikoidspiegel in weiblichen Lebewesen höher ist als in männlichen, im Gegensatz dazu zeigten die meisten psychologischen Stressuntersuchungen beim Menschen entweder niedrigere Kortisolwerte bei Frauen als bei Männern oder keine signifikanten Geschlechts-

unterschiede in Reaktion auf einen akuten realen psychologischen Stressfaktor (Kajantie u. Phillips 2006; Kudielka u. Kirschbaum 2005).

Die beobachteten Geschlechtsunterschiede in der **Stressreaktion der HPA-Achse** könnten auf geschlechtliche Dimorphismen in Gehirnfunktionen und zirkulierenden Steroiden zurückzuführen sein. Die wesentlichen Geschlechtsunterschiede sind laut Kajantie u. Phillips (2006):

- Erhöhte Sensitivität der CRH-Produktion im männlichen Hypothalamus als Reaktion auf Stress führt zu verstärkter ACTH-Synthese.
- Die Nebennierenrinde bei prämenopausalen Frauen zeigt jedoch höhere Sensitivität für ACTH, wodurch die geringeren ACTH-Konzentrationen teilweise ausgeglichen werden und der Geschlechtsunterschied bei der Kortisol synthese verringert wird.
- Die Synthese von kortikosteroidbindendem Globulin (CBG), das die Bioverfügbarkeit von Kortisol beeinflusst, wird durch Östrogen stimuliert und ist daher bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere, wenn orale Kontrazeptiva verwendet werden.

Der Zusammenhang von chronischen Schmerzsyndromen, Funktion der HPA-Achse und Geschlechtshormonen ist beim Menschen in verschiedenen Studien untersucht worden. Girdler et al. (2005) stellten eine Beeinträchtigung der Funktion der HPA-Achse bei **Rauchern** fest. Eine solche verringerte Funktion der HPA-Achse könnte bei Raucherinnen das Ausbleiben von stressinduzierter Analgesie bei ischämischem Schmerz erklären, die man bei Nichtraucherinnen normalerweise beobachtet. Da die Schmerzempfindlichkeit beim Ischämietest durch intrinsische Opioidsysteme vermittelt wird (Girdler et al. 2005), kann die verringerte Fähigkeit der HPA-Achse, auf Stress zu reagieren, zusammen mit verringerter Modulation der Konzentration von  $\beta$ -Endorphinen, zur gestörten Regulation der endogenen Schmerzmechanismen bei Frauen beitragen.

Hampf et al. (1989) untersuchten das Niveau von Kortisol und  $\beta$ -Endorphinen bei Patienten mit **chronischem orofazialen Schmerz**, konnten jedoch keine Korrelation zwischen endokrinen Markern und Schmerz bzw. psychischen Störungen

nachweisen. Wir haben jedoch vor kurzem festgestellt, dass bei Patienten, die an chronischem, nicht-malignem Schmerz leiden, die Kortisolwerte signifikant niedriger und auch die Östrogenwerte niedriger liegen als bei der Kontrollgruppe, während die Testosteronwerte keine Unterschiede aufweisen (Aloisi et al. 2005). Außerdem haben Frauen mit chronischen Unterleibsschmerzen ohne identifizierte organische Ursache normale bis niedrige diurnale Kortisolkonzentrationen im Speichel (Heim et al. 1999). Bei diesen Frauen führt eine Stimulation von CRH zu normalen Plasmawerten für ACTH, aber zu einer verringerten Kortisolkonzentration im Speichel (Heim et al. 1999).

Adler et al. (1999) stellten fest, dass bei Patienten mit **Fibromyalgie**, einer chronischen Erkrankung, von der hauptsächlich Frauen betroffen sind, die Aktivierung der HPA-Achse in Reaktion auf Hypoglykämie beeinträchtigt ist. Bei Patienten mit Fibromyalgie können auch Veränderungen des zirkadianen Rhythmus für Kortisol auftreten, erkennbar an einem hohen Kortisolspiegel am Abend. Eine Erklärung für die gestörte zirkadiane Rhythmik bei diesen Patienten ist eine verringerte Elastizität der HPA-Achse, wahrscheinlich aufgrund hippokampaler Störungen der Feedback-Inhibition durch beeinträchtigte Funktion von Glukokortikoidrezeptoren (Crofford et al. 2004). In diesem Zusammenhang stellten Lentjes et al. (1997) fest, dass bei Patienten mit Fibromyalgie eine verringerte Bindungsaffinität für Glukokortikoide an den Glukokortikoidrezeptoren in peripheren mononuklearen Zellen (PBMC) vorliegt, die zum Teil für die Störung der Kortisol-Feedback-Inhibition verantwortlich sein könnte.

Eine Anpassung an den Trainingsstress bei Sportlern, erkennbar an Leistungssteigerungen, geht mit hoher Bindungskapazität von **Glukokortikoidrezeptoren** einher (Bonifazi et al. 2001). Eine gesteigerte Bindungskapazität der Glukokortikoidrezeptoren erhöht die Sensitivität der Hypophyse für die negative Kortisolrückkopplung und hilft dabei, ein optimales Niveau von zirkulierendem Kortisol aufrechtzuerhalten. Damit könnte die Wirkung von Kortisol gefördert (Sapolsky et al. 2000) und so die Reaktion auf Stressfaktoren und die Adaptionsprozesse verbessert werden. Bei Pa-

tienten mit Fibromyalgie wurde nach einem dreiwöchigen multidisziplinären Therapieprogramm, das Aerobic-Übungen, Entspannungsübungen und kognitive Verhaltenstherapie umfasste, ein signifikanter Anstieg in der mRNA-Expression von Glukokortikoidrezeptoren festgestellt (Muscettola et al. 2004). Gleichzeitig wurde eine signifikante Verringerung der Anzahl von Druckschmerzpunkten, der prozentualen Größe schmerzhafter Bereiche und der tatsächlichen Schmerzempfindung festgestellt. Diese Befunde verweisen darauf, dass ein teilweises Nachlassen der Muskelschmerzen bei Patienten mit Fibromyalgie auf verbesserte Funktion der HPA-Achse zurückzuführen sein könnte, die mit einer gesteigerten Anpassungsleistung des Stress-Systems einhergeht, was wiederum wahrscheinlich mit einer verstärkten Synthese von Glukokortikoidrezeptoren zusammenhängt.

## 1.4 Geschlechtsunterschiede und Immunsystem

### 1.4.1 Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

Unsere Forschergruppe hat wiederholt starke Korrelationen zwischen Gonadenhormonen, Schmerz und Immunfunktionen beobachtet (► Kap. 15). Beispielsweise zeigen die beiden wichtigen Zytokine IFN- $\gamma$  und MIF Geschlechtsunterschiede und werden durch Geschlechtshormone beeinflusst. Eine Beteiligung von IFN- $\gamma$  an Schmerzprozessen wird vermutet, da man an Synapsen der oberflächlichen Schichten des Hinterhorns bei Ratten IFN- $\gamma$ -Rezeptor-Immunoreaktivität festgestellt hat (Vikman et al. 1998). Darüber hinaus bewirkte eine anhaltende schmerzhafte Stimulation bei Ratten eine Verringerung von IFN- $\gamma$  (Aloisi et al. 2004). IFN- $\gamma$  kann die synaptische Übertragung auf verschiedene Weise beeinflussen, da es die Expression einer großen Zahl von Genen reguliert. Insbesondere ist IFN- $\gamma$  wirksam bei der Induktion von NOS (Stickoxidsynthase) (Forstermann et al. 1998), während zentraler Sensitivierung werden verschiedene Formen von NOS im Rückenmark induziert (Wu et al. 2001). Dies muss betont werden, denn Vikman et al. (2003) zeigten kürzlich, dass IFN- $\gamma$  die Reaktivität von Neuronen im Hinterhorn

auf Stimulation von DRG-Axonon steigert. Daher könnte die Disinhibition der Aktivität neuronaler Netzwerke im Hinterhorn, die bei Entzündungen und Infektionen durch IFN- $\gamma$  im Rückenmark ausgelöst wird, die Reaktionen auf periphere sensorische Stimulation im Hinterhorn steigern, woraus eine Sensitivierung und Verstärkung aller durch Nozizeption induzierten zentralen Veränderungen resultiert (Ji et al. 2003).

In Verbindung mit anderen Resultaten verweisen diese Daten auf eine faszinierende Hypothese: IFN- $\gamma$  könnte eine Schlüsselrolle bei der Bestimmung der experimentell und klinisch beobachteten Geschlechtsunterschiede beim Schmerz spielen, und zwar aufgrund seiner Fähigkeit, die Aktivierung im Rückenmark, die durch periphere nozizeptive Stimuli induziert wird, hochzuregulieren. Dieser Mechanismus könnte erklären, weshalb Frauen (mit höherem Östrogen- und IFN- $\gamma$ -Niveau) eine stärkere Verhaltensreaktion und länger andauernde neuronale und Verhaltenseffekte zeigen als Männer (Aloisi et al. 1997; Ceccarelli et al. 1999).

### 1.4.2 Migrationsinhibitionsfaktor

Der Migrationsinhibitionsfaktor (MIF) wurde zunächst als ein T-Zellen-Zytokin beschrieben, das in der Lage ist, die regellose Migration von Makrophagen zu hemmen, Makrophagen an den Entzündungsorten zu konzentrieren und ihre Fähigkeit zur Vernichtung intrazellulärer Parasiten und Tumorzellen zu steigern (Bloom u. Bennet 1966; David 1966; Nathan et al. 1971). Vor einiger Zeit wurde gezeigt, dass MIF von verschiedenen anderen Zelltypen wie Monozyten, Endothelzellen und Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert wird und multifunktionale physiologische Wirkungen besitzt (Bernhagen et al. 1993; Nishihira et al. 1998; Abe et al. 2000). MIF kann als Reaktion auf Stress oder systemische Entzündungsstimuli von der Hypophyse freigesetzt werden (Bernhagen et al. 1994; Calandra u. Bucala 1997) und zirkuliert danach im Blut als ein Hormon.

Viele Zytokine beeinflussen die Funktionen des Nervensystems und regulieren das neuroendokrine System über lokale und/oder systemische



Effekte (Vitkovic et al. 2000). MIF gehört zu dieser Gruppe von Vermittlern zwischen Immunsystem und neuroendokrinem System (Fingerle-Rowson u. Bucala 2001). Obwohl MIF an einer Reihe von reproduktiven Prozessen beteiligt zu sein scheint und in verschiedenen hormonsensitiven Geweben (Prostata und Uterus) exprimiert wird (Arcuri et al. 2001, Vera u. Meyer-Siegler 2003), konnte bislang kein direkter Zusammenhang zwischen MIF-Plasmaspiegel und Gonadenhormonen gezeigt werden.

In einer aktuellen Studie (Aloisi et al. 2005) wurde festgestellt, dass der MIF-Plasmaspiegel in einer Kontrollgruppe von schmerzfreien Männern signifikant höher war als in einer Kontrollgruppe von Frauen. Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nur in der Altersgruppe unter 55 Jahren. Die jüngeren Männer hatten auch die höchsten Testosteronwerte. Der einzige weitere Bericht eines vergleichbaren Geschlechtsunterschiedes stammt von Vera u. Meyer-Siegler (2003), die feststellten, dass die MIF-Proteinkonzentrationen in der Blase von Ratten bei jungen Männchen dreimal höher lagen als bei jungen Weibchen.

Obwohl man viele Hypothesen anführen kann, um das höhere MIF-Niveau bei jüngeren Männern zu erklären, legt die positive Korrelation zwischen MIF-Plasmaspiegel und Testosteron nahe, dass der MIF-Spiegel direkt und/oder indirekt über Testosteron moduliert wird. Eine solche Interaktion wird auch durch den Befund von MIF-Expression in testosteron-sensitiven Organen wie der Prostata und den Testes gestützt (Hedger u. Meinhardt 2003; Vera u. Meyer-Siegler 2003), sowie durch die Beteiligung von Testosteron bei pro- und antiinflammatorischen Zuständen auf systemischer und zellulärer Ebene (Ashcroft u. Mills 2002; ► Kap. 15).

Zirkulierendes Testosteron ist auch bei Frauen vorhanden, das niedrige Niveau scheint jedoch nicht im Zusammenhang mit MIF zu stehen. Es gibt bei Frauen jedoch eine negative Korrelation zwischen MIF und Östradiol: Jüngere Frauen (mit hohem Östrogenniveau) haben niedrigere MIF-Werte. Dies legt die Vermutung nahe, dass MIF durch Östrogene herunterregelt wird.

Starke Expression von MIF findet sich in Neuronen des Kortex, des Hypothalamus, im Hippokampus, Zerebellum und Pons (Bacher et al.

1998). Das hohe MIF-Niveau in den Neuronen lässt eine physiologische (protektive) Rolle vermuten, zusätzlich zu der bei zerebralen Entzündungen. Besonders stark wird MIF in hippokampalen Neuronen exprimiert, die sensitiv für Glukokortikoide sind. Die Wirkung von Glukokortikoiden auf den Hippokampus ist gut bekannt, wenn sie lange andauern, treten negative Auswirkungen auf, die denen bei chronischem Stress und Schmerz ähneln (Bacher et al. 1998; Ogata et al. 1998).

Die Vorstellung, dass ein hohes MIF-Niveau bei jüngeren Männern eine protektive Wirkung auf Neuronen im Hippokampus ausübt, ist für Erklärungsansätze der Geschlechtsunterschiede bei der Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome von besonderer Relevanz.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Wirkung von MIF auf periphere Nerven. Eine Untersuchung hat gezeigt, dass MIF sogar in peripheren Nerven exprimiert wird, daher könnte dieser Faktor Bedeutung für die Nervenregeneration haben (Nishio et al. 1999). Ein großer Prozentsatz von Patienten entwickelt nach einer Nervenschädigung ein chronisches Schmerzsyndrom, die meisten davon sind Frauen (Fillingim 2001).

Diese Befunde veranlassten uns, über die Rolle von MIF bei der **Nervenregeneration** zu spekulieren. Zunächst einmal ist der MIF-Plasmaspiegel bei Männern höher als bei Frauen. Wenn das MIF-Niveau in den Nerven bei Frauen ebenfalls geringer ist, können wir die Hypothese aufstellen, dass Frauen sich möglicherweise schlechter von einer Nervenschädigung erholen. Darüber hinaus spielt MIF eine Rolle bei der Detoxifikation von Katecholaminprodukten (Matsunaga et al. 1999), daher lässt das niedrigere MIF-Niveau bei Frauen geringere Kapazitäten für den Schutz von Nervengewebe vermuten. MIF kann aufgrund seiner Fähigkeit, die Freisetzung von Zytokinen oder Stickoxid (NO) zu modulieren, auch für die Funktion des neuralen Systems von Bedeutung sein (Bernhagen et al. 1994; Bozza et al. 1999). Eine weitere, nicht auszuschließende Möglichkeit lautet, dass das geringere MIF-Niveau bei chronischen Schmerzpatienten keine Folge des chronischen Schmerzes, sondern konstitutionell determiniert ist und so die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms bei diesen Individuen begünstigt.

**Fazit**

Hormone, insbesondere Gonadenhormone, üben vielfältige Wirkungen im ganzen Körper aus. Aus mehreren Gründen ist es uns bislang nicht gelungen, eine genaue Karte aller ihrer Effekte zu erstellen. Ihre Konzentrationen, relativen Konzentrationen, die unterschiedlichen Effekte bei unterschiedlichen Konzentrationen usw. machen ihre umfassende Untersuchung praktisch unmöglich. Darüber hinaus unterliegt die Bestimmung der Blutkonzentration von Hormonen sowie von Hormonmangel oder Hormonersatz starken methodischen Einschränkungen, die die Untersuchung sehr erschweren.

Insgesamt lautet die zentrale Aussage all dieser Betrachtungen, dass sich die im Körper vorhandenen Gonadenhormone im Laufe des Lebens deutlich verändern. Forscher müssen dies bei ihren Untersuchungen und Kliniker bei ihren Diagnosen und Therapien beachten. Diese Tatsache zu vergessen würde bedeuten, dass die Antworten auf einige experimentelle Fragen und – was noch wichtiger ist – korrekte Diagnosen und Therapien für Männer und Frauen erst verzögert gefunden werden.

**Literatur**

- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, Oneto A, Aquilano D, Gutierrez S (1999) Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 9:857–863
- Abe R, Shimizu T, Ohkawara A, Nishihira J (2000) Enhancement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression in injured epidermis and cultured fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta* 1500:1–9
- Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL (1999) Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 106:534–543
- Aloisi AM, Ceccarelli I (2000) Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. *Neuroscience* 95:559–566
- Aloisi AM, Muscettola M, Lupo C (2001) Effects of gonadectomy and pain on interferon-gamma production in splenocytes of male and female rats. *Brain Behav Immun* 15:266–272
- Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, Vecchi I, Ietta F, Lodi L, Paulesu L (2005) Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain* 115:142–151
- Aloisi AM, Zimmermann M, Herdegen T (1997) Sex-dependent effects of formalin and restraint on c-Fos expression in the septum and hippocampus of the rat. *Neuroscience* 81:951–958
- Andreason PJ, Zametkin AJ, Guo AC, Baldwin P, Cohen RM (1994) Gender-related differences in regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 51:175–183
- Arcuri F, Ricci C, Ietta F, Cintonio M, Tripodi SA, Cetin I, Garzia E, Schatz F, Kleini P, Santopietro R, Paulesu L (2001) Macrophage migration inhibitory factor in the human endometrium: expression and localization during the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod* 64:1200–1205
- Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, Honda S, Harada N, Garcia-Segura LM (2001) Brain aromatase is neuroprotective. *J Neurobiol* 47:318–329
- Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, Dhabhar FS, Mu W, Metz CN, Chesney JA, Gemsa D, Donnelly T, Atkins RC, Bucala R (1998) MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function. *Mol Med* 4:217–230
- Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F, Elger CE (2001) Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 44:141–153
- Berkley KJ (1997) Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 20:371–380
- Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voelter W, Manogue KR, Cerami A, Bucala R (1993) MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 365:756–759
- Bernhagen J, Mitchell RA, Calandra T, Voelter W, Cerami A, Bucala R (1994) Purification, bioactivity, and secondary structure analysis of mouse and human macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Biochemistry* 33:144–155
- Bloom BR, Bennet B (1966) Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 153:80–82
- Bonifazi M, Bosco C, Colli R, Lodi L, Lupo C, Massai L, Muscettola M (2001) Glucocorticoid receptors in human peripheral blood mononuclear cells in relation to explosive performance in elite handball players. *Life Sci* 69:961–968
- Bonifazi M, Ginanneschi F, della Volpe R, Rossi A (2004) Effects of gonadal steroids on the input-output relationship of the corticospinal pathway in humans. *Brain Res* 2:187–194
- Bozza M, Satoskar AR, Lin G, Lu B, Humbles AA, Gerard C, David JR (1999) Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med* 189:341–346
- Brinkmann AO (2001) Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 179:105–109
- Brown TJ, Scherz B, Hochberg RB, MacLusky NJ (1996) Regulation of estrogen receptor concentrations in rat brain:

- effects of sustained androgen and estrogen exposure. *Neuroendocrine* 63:53–60
- Calandra T, Bucala R (1997) Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a glucocorticoid counter-regulator within the immune system. *Crit Rev Immunol* 17:77–88
- Carrel L, Cottle AA, Goglin KC, Willard HF (1999) A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14440–14444
- Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Aloisi AM (1999) Effects of formalin pain on hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 64:797–802
- Ceccarelli I, De Padova AM, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi AM (2006) Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 140:929–937
- Ciana P, Raviscioni M, Mussi P, Vegeto E, Que I, Parker MG, Lowik C, Maggi A (2003) In vivo imaging of transcriptionally active estrogen receptors. *Nat Med* 9:82–86
- Collado P, Segovia S, Cales JM, Perez Laso C, Rodriguez Zafra M, Guillamon A, Valencia A (1992) Female's DHT controls sex differences in the rat bed nucleus of the accessory olfactory tract. *Neuroreport* 3:327–329
- Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM (2004) Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 8:397–411
- Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 18:314–325
- David JR (1966) Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 56:72–77
- Davis EC, Popper P, Gorski RA (1996) The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res* 734:10–18
- Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D (1981) Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53:58–68
- Edwards HE, Burnham WM, MacLusky NJ (1999) Testosterone and its metabolites affect afterdischarge thresholds and the development of amygdala kindled seizures. *Brain Res* 838:151–157
- Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M (2000) Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 52:513–556
- Fillingim RB (2001) Sex, gender and pain. IASP Press, Seattle
- Fingerle-Rowson GR, Bucala R (2001) Neuroendocrine properties of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Immun Cell Biol* 79:368–375
- Ford HC, Cooke RR, Keightley EA, Feek CM (1992) Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:187–192
- Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H (1998) Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 12:773–790
- Foster TC (2005) Interaction of rapid signal transduction cascades and gene expression in mediating estrogen effects on memory over the life span. *Front Neuroendocrinol* 26:51–64
- Galea LA, Wide JK, Paine TA, Holmes MM, Ormerod BK, Floresco SB (2001) High levels of estradiol disrupt conditioned place preference learning, stimulus response learning and reference memory but have limited effects on working memory. *Behav Brain Res* 126:115–126
- Giamberardino MA (2000) Sex-related and hormonal modulation of visceral pain. In: Fillingim EB (ed) Sex, gender and pain. IASP Press, Seattle, USA
- Gibbs RB, Burke AM, Johnson DA (1998) Estrogen replacement attenuates effects of scopolamine and lorazepam on memory acquisition and retention. *Horm Behav* 34:112–25
- Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC (2005) Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain* 114:372–385
- Gorski RA (2002) Hypothalamic imprinting by gonadal steroid hormones. *Adv Exp Med Biol* 511:57–70; discussion 70–73
- Grossman CJ, Roselle GA, Mendenhall CL (1991) Sex steroid regulation of autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40:649–659
- Hampf G, Ekholm A, Salo T (1989) Sensibility threshold, mental health, and endocrine markers in patients with chronic orofacial pain. *Int J Psychosom* 36:37–40
- Hampson E (1990) Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 14(1):26–43
- Harbuz MS, Perveen-Gill Z, Lightman SL, Jessop DS (1995) A protective role for testosterone in adjuvant-induced arthritis. *Br J Rheumatol* 34:1117–1122
- Hedger MP, Meinhardt A (2003) Cytokines and the immunotesticular axis. *J Reprod Immunol* 58:1–26
- Heim C, Ehlert U, Hanker JP, Hellhammer DH (1999) Psychological and endocrine correlates of chronic pelvic pain associated with adhesions. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 20:11–20
- Herzog AG, Klein P, Jacobs AR (1998) Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 50:782–784
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ (2003) Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 26:696–705
- Jordan D, Tafani JA, Ries C, Zajac JM, Simonnet G, Martin D, Kopp N, Allard M (1996) Evidence for multiple opioid receptors in the human posterior pituitary. *J Neuroendocrinol* 8:883–887
- Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH (2000) Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand J Work Environ Health* 26:292–298
- Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM, Romas NA, Rosner W (2002) Sex hormone-binding globulin is synthesized in target cells. *J Endocrinol* 175:113–120
- Kajantie E, Phillips DI (2006) The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 31:151–178

- Kawata M (1995) Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 24:1–46
- Kudielka BM, Kirschbaum C (2005) Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 69:113–132
- Lentjes EGWM, Griep EN, Boersma JW, Romijn FPTHM, de Kloet ER (1997) Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoendocrinology* 22:603–614
- Leifke E, Gorenou V, Wichers C, Von Zur Muhlen A, Von Buren E, Brabant G (2000) Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:689–695
- LeResche L (1997) Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 8:291–305
- Lu S, Simon NG, Wang Y, Hu S (1999) Neural androgen receptor regulation: effects of androgen and antiandrogen. *J Neurobiol* 41:505–512
- Marcus DA, Scharff L, Turk DC (1995) Nonpharmacological management of headaches during pregnancy. *Psychosom Med* 57:527–535
- Matsunaga J, Sinha D, Solano F, Santis C, Wistow G, Hearing V (1999) Macrophage migration inhibitory factor (MIF) – its role in catecholamine metabolism. *Cell Mol Biol* 45:1035–1040
- McFadden D (1993) A masculinizing effect on the auditory systems of human females having male co-twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11900–11904
- Mendel CM (1989) The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 10:232–274
- Mohamed MK, Abdel-Rahman AA (2000) Effect of long-term ovariectomy and estrogen replacement on the expression of estrogen receptor gene in female rats. *Eur J Endocrinol* 142:307–314
- Muscettola M, Bonifazi M, Cambiaggi C, Grasso G, Lodi L, Mencarelli M, Suman A, Carli G (2004) Changes in corticosteroid receptors mRNA expression after a 3-week multidisciplinary treatment programme in fibromyalgia patients. 55. *Convegno Nazionale SIF, Pisa, October 4–7*
- Nathan CF, Karnovsky ML, David JR (1971) Alterations of macrophage functions by mediators from lymphocytes. *J Exp Med* 133:1356–1376
- Nishihira J, Koyama Y, Mizue Y (1998) Identification of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human vascular endothelial cells and its induction by lipopolysaccharide. *Cytokine* 10:199–205
- Nishio Y, Minami A, Kato H, Kaneda K, Nishihira J (1999) Identification of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in rat peripheral nerves: its possible involvement in nerve regeneration. *Biochim Biophys Acta* 1453:74–82
- Ogata A, Nishihira J, Suzuki T, Nagashima K, Tashiro K (1998) Identification of macrophage migration inhibitory factor mRNA expression in neural cells of the rat brain by in situ hybridization. *Neurosci Lett* 246:173–177
- Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL (2000) Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3840–3846
- Patchev VK, Schroeder J, Goetz F, Rohde W, Patchev AV (2004) Neurotropic action of androgens: principles, mechanisms and novel targets. *Exp Gerontol* 39:1651–1660
- Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE (2000) Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 38:451–461
- Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E (2004) Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 100:851–858
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM (2002) Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 18:144–148
- Roselli CE, Resko JA (1997) Sex differences in androgen-regulated expression of cytochrome P450 aromatase in the rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 61:365–374
- Rosner W (1990) The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 11:80–91
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev* 21:55–89
- Saunders PT, Maguire SM, Gaughan J, Millar MR (1997) Expression of oestrogen receptor beta (ER beta) in multiple rat tissues visualised by immunohistochemistry. *J Endocrinol* 154:R13–16
- Shughrue PJ, Bushnell CD, Dorsa DM (1992) Estrogen receptor messenger ribonucleic acid in female rat brain during the estrous cycle: a comparison with ovariectomized females and intact males. *Endocrinology* 131:381–388
- Simpson ER (2003) Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86:225–230
- Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM (2002) Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann. Neurol* 51:599–603
- Smith SS (1994) Female sex steroid hormones: from receptors to networks to performance – actions on the sensorimotor system. *Prog Neurobiol* 44:55–86
- Smith YR, Zubieta JK (2001) Neuroimaging of aging and estrogen effects on central nervous system physiology. *Fertil Steril* 76:651–659
- Tohgi H, Utsugisawa K, Yamagata M, Yoshimura M (1995) Effects of age on messenger RNA expression of glucocorticoid, thyroid hormone, androgen, and estrogen receptors in postmortem human hippocampus. *Brain Res* 700:245–253
- Vamvakopoulos NC, Chrousos GP (1993) Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *J Clin Invest* 92:1896–1902
- Vandenbergh JG, Huggett CL (1995) The anogenital distance index, a predictor of the intrauterine position effects on reproduction in female house mice. *Lab Anim Sci* 45:567–573

- Vera PL, Meyer-Siegler KL (2003) Anatomical location of macrophage migration inhibitory factor in urogenital tissues, peripheral ganglia and lumbosacral spinal cord of the rat. *BMC Neurosci* 4:17
- Vermeulen A, Ando S (1979) Metabolic clearance rate and interconversion of androgens and the influence of the free androgen fraction. *J Clin Endocrinol Metab* 48:320–326
- Vikman K, Robertson B, Grant G, Liljeborg A, Kristensson K (1998) Interferon-gamma receptors are expressed at synapses in the rat superficial dorsal horn and lateral spinal nucleus. *J Neurocytol* 27:749–759
- Vikman KS, Hill RH, Backstrom E, Robertson B, Kristensson K (2003) Interferon-gamma induces characteristics of central sensitization in spinal dorsal horn neurons in vitro. *Pain* 106:241–251
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C (2000) »Inflammatory« cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* 74:457–471
- Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S (2006) Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 31:312–324
- Wizemann TM, Pardue M-L (eds) for the Board on Health Sciences Policy (2001) Exploring the biological contributions to human health. does sex matter? National Academy Press, Washington
- Whitacre CC (2001) Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2:777–780
- Wu J, Fang L, Lin Q, Willis WD (2001) Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Pain* 94:47–58

# Biologische Grundlagen von Geschlechtsunterschieden

*Arthur P. Arnold*

- 2.1 Was ist ein Geschlechtsunterschied? – 20
- 2.2 Evolution von Geschlechtsunterschieden – 22
- 2.3 **Geschichte des klassischen Dogmas geschlechtlicher Differenzierung – 24**
  - 2.3.1 Funktion der Gonaden bei der geschlechtlichen Differenzierung des Körpers – 24
  - 2.3.2 Funktion der Gonaden bei der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns – 25
  - 2.3.3 Bedeutung der Geschlechtschromosomen für die Entwicklung des gonadalen Geschlechts – 27
  - 2.3.4 Zusammenfassung: Biologische Grundlagen aller Geschlechtsunterschiede – 28
- 2.4 **Aktuelle Modifikationen des klassischen Dogmas – 29**
  - 2.4.1 Erklärungslücken der Gonaden-Soma Dichotomie – 29
  - 2.4.2 Genetische Geschlechtsunterschiede im Gehirn von Singvögeln – 31
  - 2.4.3 Wirkungen von Geschlechtschromosomengen, untersucht an Tiermodellen – 35
- Literatur – 38**



In diesem Kapitel geht es um die biologischen Grundlagen von Geschlecht. Schon bevor unsere ersten Erinnerungen einsetzen, gehören wir bereits einem Geschlecht an. Unser Geschlecht bestimmt unser Selbstbild, weist uns spezifische Rollen in Familie und Gesellschaft zu, ist tief in unserer Sprache verwurzelt und bedingt, wie wir uns verhalten. Unser Geschlecht beeinflusst unsere Lebenserwartung und unsere Anfälligkeit für Krankheiten. Geschlecht hat eine Bedeutung. Wie wir uns als Männer oder Frauen verhalten, ist teilweise von anderen erlernt, die uns – explizit oder implizit – vermitteln, welches Verhalten für ein Mitglied unseres Geschlechts angemessen ist. Obwohl die Definition unseres Geschlechts und unserer männlichen und weiblichen sozialen Rollen sozial vermittelt wird, hat Geschlecht biologische Grundlagen. Das Geschlecht eines Kindes wird also zunächst durch biologische Kräfte determiniert, die das Kind dann in einen geschlechtsspezifischen sozialen Kontext einbinden, der wiederum seine Entwicklung weiter beeinflusst. Die Trennlinie zwischen biologischen und sozial vermittelten Geschlechtsunterschieden ist niemals ganz klar. Sitzen mehr Männer wegen Gewalttaten im Gefängnis, weil es einen biologischen Imperativ für männliche Aggression gibt? Oder liegt es daran, dass die Umwelt Aggressionen bei Männern stärker ermutigt oder toleriert als bei Frauen? Biologische Faktoren beeinflussen soziale Faktoren, und die soziale Umwelt hat wiederum Einfluss auf die Genexpression oder andere biologische Merkmale. Dadurch wird es faktisch unmöglich, die beiden Einflüsse vollständig zu trennen. Auch die biologischen Fragen, die wir als Wissenschaftler stellen, werden bereits durch unsere in einem sozialen Kontext geprägte Perspektive auf das Geschlecht beeinflusst.

## 2.1 Was ist ein Geschlechtsunterschied?

Wir gehen von der Annahme aus, dass es zwei Geschlechter gibt. Für viele Menschen scheint diese Tatsache auf der Hand zu liegen. Die Angelegenheit ist jedoch komplizierter, als man meinen könnte. Wenn man männlich und weiblich anhand der sozialen Rollen des Individuums definieren müsste, könnte man zu der Ansicht gelangen, dass man männlich und weiblich kaum als klare Dichotomie sehen kann. Man kann Individuen begegnen (und das sind möglicherweise viele), die in ihrer sozialen Rolle in der Mitte zwischen dem

typischen Mann und der typischen Frau liegen. Die meisten Menschen zeigen im Sozialverhalten eine Mischung aus maskulinen und femininen Merkmalen. Wenn man dieser Auffassung folgt, kann man »Mann« und »Frau« lediglich als die zwei Endpunkte eines Kontinuums betrachten, nicht aber als getrennt.

Biologisch betrachtet stellt Geschlecht jedoch eine klare **Dichotomie** dar, zumindest für die meisten Spezies von Wirbeltieren. Männer besitzen Hoden und produzieren Spermata, Frauen besitzen Ovarien und produzieren Eier. Obwohl es Individuen gibt, deren gonadaler Typus zwischen Ovar und Hoden liegt, sind diese »Zwischenfälle« selten

## 2.1 · Was ist ein Geschlechtsunterschied?

und bestätigen die grundlegende Erkenntnis, dass die meisten Individuen zu einer der separaten Kategorie Mann oder Frau gehören.

Sobald man zwei Typen, männlich und weiblich, definiert hat, wird offensichtlich, dass sich die beiden Geschlechter in vielfacher Hinsicht unterscheiden, in großen und in kleinen Dingen. Die Unterschiede können groß sein, insbesondere bei körperlichen Merkmalen, die unmittelbar mit Reproduktion zu tun haben und bei denen es nur wenige Zwischenstadien gibt.

**Fortpflanzungsbezogene körperliche Merkmale.** Männer haben einen Penis und ein Skrotum, während Frauen eine Klitoris und Schamlippen besitzen. Frauen haben Eileiter und einen Uterus zum Transport von Eiern, Empfang des Samens und zur Ernährung des Fötus. Männer besitzen Samenleiter und Organe, die den Samen ausschütten und verändern (Vorsteherdrüsen und Samenbläschen) und die den Samen transportieren und ernähren. In einigen unmittelbar fortpflanzungsbezogenen Gehirnregionen findet man ebenfalls große und dichotome Geschlechtsunterschiede. Bei der Ratte ist ein Kern im medialen präoptischen Areal, der für die männliche Kopulation eine Rolle spielt, bei männlichen Tieren fünfmal größer als bei weiblichen (Gorski et al. 1978; Arnold u. Gorski 1984). Im Rückenmark besitzen männliche Tiere Neuronen, die die Kontraktionen der Penismuskulatur kontrollieren, bei weiblichen Tieren fehlen diese Neuronen (Breedlove u. Arnold 1980). Bei männlichen Singvögeln sind die den Balzgesang kontrollierenden Gehirnregionen 5- bis 6-mal größer als bei weiblichen Vögeln, zumindest in den Spezies, in denen nur das Männchen bei der Balz singt (Nottebohm u. Arnold 1976).

**Sonstige körperliche Merkmale.** Aber auch abgesehen von Körpermerkmalen, die ausschließlich der Reproduktion dienen, existieren grundlegende Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Lebewesen. Häufig sind diese Unterschiede aber klein und eher kontinuierlich als dichotom. In diesen Fällen ist es unwahrscheinlich, dass jeder einzelne Mann »maskuliner« ist als jede Frau. Beispielsweise sind Männer im Durch-

schnitt größer als Frauen. Man kann jedoch das Geschlecht einer Person nicht zuverlässig anhand ihrer Körpergröße einschätzen, es gibt viele Frauen, die größer sind als viele Männer. Der zerebrale Kortex des Gehirns, in dem Informationen für Bewegung, Empfindung und Kognition verarbeitet werden, ist bei männlichen Ratten im Durchschnitt dicker als bei weiblichen Ratten (Juraska 1991). Bei Frauen sind Gehirn und Schädel normalerweise kleiner als bei Männern, das weibliche Gehirn verfügt aber über mehr kortikale Windungen als das männliche (Luders et al. 2004). All diese Beispiele repräsentieren mittlere Populationsunterschiede, mit Überschneidungen zwischen Männern und Frauen.

Wie in den folgenden Abschnitten ausgeführt wird, konzentrierte sich die Forschung zu Geschlechtsunterschieden in der Vergangenheit auf große und leicht untersuchbare Unterschiede. Große dichotome Geschlechtsunterschiede können jedoch andere Ursachen haben als eher kleine und kontinuierliche. Außerdem unterscheiden sich die Geschlechter manchmal in vielen kleinen Dingen, die sich zu grundlegenden funktionalen Unterschieden aufsummieren können.

**Genexpression.** In einer aktuellen Studie, in der das Expressionsniveau Tausender von Genen in der Mäuseleber untersucht wurde, fand man in 75% der Gene Geschlechtsunterschiede (einige Werte waren bei männlichen Tieren höher, andere bei weiblichen) (Yang et al. 2005). Normalerweise waren die Unterschiede eher klein, durchschnittlich etwa 9%, sie sind jedoch reliabel. Wenn man die Summe solcher kleiner Geschlechtsunterschiede betrachtet, ergibt sich ein Gesamtbild, in dem sich die männliche Leber grundlegend von der weiblichen unterscheidet. Wenn der Geschlechtsunterschied in der Expression eines Einzelgens gering ist (9%), liegt eine starke Überlappung in der Expression dieses Gens in männlichen und weiblichen Lebewesen vor. Wenn man jedoch eine große Zahl von Genen gleichzeitig misst, unterscheidet sich das männliche Expressionsmuster vieler Gene deutlich von dem weiblichen – hier gibt es keine Überlappung zwischen männlichen und weiblichen Lebewesen.



Diese Ergebnisse könnten wichtige Implikationen für die Entwicklung optimaler Behandlungsmethoden von Lebererkrankungen bei Männern und Frauen haben.

**Krankheitsdisposition.** Männer und Frauen unterscheiden sich auch in ihrer Anfälligkeit für Erkrankungen des Gehirns und anderer Organe. Männer haben ein größeres Risiko, Morbus Parkinson, ein Tourette-Syndrom und ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität (ADHS) zu entwickeln (Elbaz et al. 2002; Pauls et al. 1981; Arnold 1996). Frauen haben ein größeres Risiko, an Depressionen, Osteoporose und Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Lupus zu erkranken (Whitacre et al. 1999). Geschlechtsunterschiede findet man auch bei der Schmerzempfindlichkeit, der Drogensucht, im Vorkommen tödlicher Herzkrankheiten etc. (Eastwood u. Doering 2005; Mogil u. Chanda 2005; Carroll et al. 2004). Obwohl soziale Einflüsse, die aus Geschlechtsunterschieden in sozialen Rollen oder Berufen resultieren, eine Rolle für Geschlechtsunterschiede bei Krankheiten spielen können, ist die Bedeutung biologischer Geschlechtsunterschiede wahrscheinlich ebenfalls nicht zu unterschätzen.

## 2.2 Evolution von Geschlechtsunterschieden

Warum unterscheiden sich Männer und Frauen im Körperbau, in ihrem Verhalten und anderen Merkmalen, wie der Anfälligkeit für Krankheiten? Allgemein gilt, dass sich Geschlechtsunterschiede dann entwickeln, wenn diese Unterschiede für beide Geschlechter einen evolutionären Vorteil bringen. Die Evolution des Penis bei männlichen – nicht jedoch bei weiblichen – Lebewesen lässt sich leicht erklären, weil männliche Lebewesen, die einen funktionstüchtigen Penis besitzen, sich fortpflanzen und die Gene, die die Entwicklung eines Penis steuern, an die nächste Generation weitergeben. Ebenso nimmt man an, dass Gehirnregionen, die das männliche Kopulationsverhalten steuern (z. B. das präoptische Areal des Hypothalamus), bei männlichen Lebewesen eine

andere Struktur als bei weiblichen entwickelt haben, weil diese Gehirnstrukturen für sexuelle Erregung, Werbeverhalten und Kopulation erforderlich sind, also für Verhaltensweisen, die wiederum für die erfolgreiche Fortpflanzung des männlichen Lebewesens nötig sind. Männliche Lebewesen, die diese Strukturen besitzen, geben ihre Gene erfolgreicher weiter als solche, denen diese Strukturen fehlen.

Die Entwicklung männlicher Schaltkreise in weiblichen Gehirnen ist nachteilig, da diese mit der weiblichen Rolle während der Fortpflanzung interferieren, daher gibt es eine natürliche Selektion gegen weibliche Lebewesen, die eine typisch männliche Gehirnorganisation besitzen. Bei Merkmalen, die für das eine Geschlecht günstig, für das andere hingegen ungünstig sind, kann eine Auslösung durch Signalstoffe, die nur in einem Geschlecht vorhanden sind, vorteilhaft sein. Beispielsweise sollten Merkmale, die vorteilhaft für männliche Lebewesen sind, durch Signalstoffe ausgelöst werden (d. h. auf diesen Signalen basieren), die nur bei männlichen Lebewesen vorhanden sind, bei weiblichen aber fehlen.

So hat sich für die Penisentwicklung eine Sensitivität für Testosteron entwickelt. Männliche Lebewesen bilden Testosteron, weibliche nicht. Testosteron verursacht eine Differenzierung des Genitalgewebes zu Penis und Skrotum, bei Abwesenheit hoher Testosterondosen kommt es hingegen zu einer weiblichen Entwicklung der Genitalien, also zur Ausbildung von Klitoris und Schamlippen.

Aber wie sieht es mit Erklärungen für subtilere Geschlechtsunterschiede aus? Einige Geschlechtsunterschiede resultieren aus **sexueller Selektion**. Sexuelle Selektion bedeutet, dass ein Geschlecht bezüglich gewisser Merkmale des anderen Geschlechts, mit dem es sich paart, besonders wählerisch ist. Ein kräftigerer Hals- und Nackenbereich könnte sich bei Männern beispielsweise dadurch entwickelt haben, dass sich Frauen bevorzugt mit Männern paaren, die Körperkraft signalisieren. Dadurch geben solche Männer ihre Gene an die Söhne dieser Frauen weitergeben, die dann wiederum ebenfalls bessere weibliche Partner anziehen. Damit sich ein Merkmal wie ein kräftiger Hals-Nacken-Bereich oder die Körper-

größe bei Männern und Frauen unterschiedlich entwickelt, muss die Entwicklung dieses Merkmals durch geschlechtsspezifische Signale beeinflusst werden, die nur in einem Geschlecht vorhanden oder zumindest stärker ausgeprägt sind. Im folgenden werden wir biologische Signale beschreiben, die nur bei einem Geschlecht vorhanden oder stärker ausgeprägt sind und die Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung verursachen können.

Einige Geschlechtsunterschiede scheinen keinerlei Nutzen zu besitzen. Warum sind mehr Frauen als Männer von Multipler Sklerose und anderen Autoimmunkrankheiten betroffen? Wenn dieser Geschlechtsunterschied – was wahrscheinlich zutrifft – eine biologische Grundlage hat (dies schließt eine wichtige Rolle der Umwelt aber nicht aus), muss man davon ausgehen, dass geschlechtsspezifische Signale, die aus einem bestimmten Grund favorisiert werden, pleiotrope Wirkungen (Wirkungen auf mehrere verschiedene Körpersysteme) haben. Frauen besitzen im Allgemeinen ein **reaktiveres Immunsystem** als Männer, was sie anfälliger für Autoimmunkrankheiten wie Multiple Sklerose macht. Ein reaktiveres Immunsystem kann unter gewissen Bedingungen vorteilhaft sein, es kann beispielsweise Krankheiten schneller bekämpfen. Eine solche Wirkung kann insbesondere für dasjenige Geschlecht vorteilhaft sein, das sich intensiver der Pflege des Nachwuchses widmet. Daher kann die Reaktivität des Immunsystems eine Sensitivität für einen geschlechtsspezifischen Faktor entwickelt haben. Ein hyperaktives Immunsystem wird jedoch dann nachteilig, wenn es zu Immunangriffen auf körpereigenes Gewebe übergeht (Autoimmunität).

Jedes Geschlecht besitzt Eigenschaften, die möglicherweise keinen Vorteil bieten, aber unvermeidliche Konsequenzen der Zugehörigkeit zum männlichen oder weiblichen Geschlecht sind. Männer besitzen zwangsläufig ein **Y-Chromosom** und erleben daher alle Vor- und Nachteile der Gene auf diesem Chromosom. Wenn Gene auf dem Y-Chromosom negative Nebenwirkungen haben, hat der Mann die Konsequenzen des Männlichseins zu tragen. Das Gen mit der negativen Nebenwirkung kann erhalten bleiben (anstatt über Generationen aus der Population heraus-

selektiert zu werden), wenn es zusätzlich einen anderen großen Vorteil mit sich bringt oder wenn seine nachteilige Wirkung erst nach Beendigung der reproduktiven Phase des Mannes einsetzt, so dass das Gen seine Fortpflanzungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. Außerdem besitzen Männer – im Gegensatz zu Frauen – zwangsläufig nur ein einziges X-Chromosom, wodurch sie für Mutationen auf X-Genen anfälliger werden als Frauen. Ein Mann mit einem funktionsuntüchtigen X-Gen muss mit diesem Gen leben, während eine Frau mit derselben Mutation eine weitere Kopie dieses Gens besitzt, das die negative Wirkung verringern kann. Männer sind daher stärker durch Mutationen auf X-Genen beeinträchtigt (Beispiele hierfür sind die Rot-Grün-Blindheit und verschiedene andere, ans X-Chromosom gekoppelte Gehirnerkrankungen) – dieser Geschlechtsunterschied ist ein Nebenprodukt der Evolution von Geschlechtschromosomen. Der zwangsläufige Geschlechtsunterschied bei Y-Genen oder der Anzahl von X-Genen trägt dabei zu Geschlechtsunterschieden im Gehirn und im übrigen Körper bei.

Wenn diese negativen Nebenwirkungen des Mann- oder Frauseins schwerwiegend genug sind, können sich Mechanismen zur Verringerung des Geschlechtsunterschiedes entwickeln. Frauen besitzen beispielsweise die zweifache Gendosis für jedes Gen auf ihrem X-Chromosom, doppelt so viel wie Männer, die nur ein einziges X-Chromosom besitzen. Dieser Geschlechtsunterschied in der Gendosis der X-Gene stellt ein großes Problem dar. Weil die X-Gene mit Gen-Netzwerken interagieren müssen, die viele autosomale (nicht geschlechtschromosom-gebundene) Gene enthalten, die in beiden Geschlechtern gleichermaßen vorhanden sind, kann die Gendosis von X-Genen bei Frauen zu hoch oder bei Männern zu gering sein. Dieses Problem hat in der Evolution von Säugetieren zur Entwicklung eines spezifisch weiblichen Mechanismus zur **Inaktivierung von X-Genen** geführt, bei der jede weibliche Zelle die Gene auf einem der beiden X-Chromosomen inaktiviert oder zum Schweigen bringt (Nguyen u. Distche 2006). Die Gene auf dem einzigen aktiven X-Chromosom werden in beiden Geschlechtern doppelt abgelesen, so dass die Gendosis der

X-Gene der Anzahl der nicht-X (autosomalen) Gene entspricht.

## 2.3 Geschichte des klassischen Dogmas geschlechtlicher Differenzierung

### 2.3.1 Funktion der Gonaden bei der geschlechtlichen Differenzierung des Körpers

Dass die geschlechtsspezifische Entwicklung des Körpers in den beiden Geschlechtern durch Sekretion unterschiedlicher Hormone verursacht wird, ist eine alte Idee. Untersuchungen seltener intersexueller Tiere, die weder vollständig männlich noch vollständig weiblich waren, lieferten Unterstützung für diese Hormontheorie sexueller Differenzierung. Im frühen 19. Jahrhundert befassten sich zwei Laboratorien, eines in Deutschland und das andere in Amerika, mit der Untersuchung der Föten von Zwillingssäubern, von denen eines männlich und das andere, ein sog. **Freemartin**, intersexuell war (Lillie 1916, 1917). Der Freemartin besaß Eierstöcke (kleiner als normal) und zeigte ansonsten eine Mischung von maskulinen und femininen Merkmalen. Im Unterschied zu normalen weiblichen Tieren besaß der Freemartin-Fötus beispielsweise hypertrophierte Wolffsche Gänge, also diejenigen embryonalen Strukturen, aus denen später die Samenleiter und Samenbläschen hervorgehen. Als weiterer Unterschied zu normalen weiblichen Tieren besaß der Freemartin atrophisierte Müllersche Gänge, aus denen sich der Uterus und die Eileiter entwickeln. Die Autoren folgerten, dass der Freemartin ein zygotisch weibliches Tier war (heute würden wir den Ausdruck »genetisch weiblich« wählen, damals konnte man die Gene jedoch noch nicht untersuchen), dessen Entwicklung durch die Wirkung von Hormonen, die über das Blut vom männlichen auf den weiblichen Zwilling übertragen wurden, maskulinisiert wurde. Dieser Grundidee zufolge sollte der männliche Körper normalerweise durch Faktoren, die den eigenen Hoden entstammen, maskulinisiert werden, der weibliche Körper sollte sich dagegen entwickeln, wenn diese testikulären Hormone fehlen.

Diese Theorie, die auf der sorgfältigen Untersuchung natürlich vorkommender intersexueller Tiere basierte, musste zunächst experimentell überprüft werden, um Anerkennung zu finden. Den ersten erfolgreichen Test führte der französische Endokrinologe Alfred Jost durch. Er manipulierte die gonadalen Sekretionen normaler männlicher und weiblicher Kaninchenembryos, um damit zu zeigen, dass die Entwicklung eines männlichen oder weiblichen Fortpflanzungssystems bei einem Kaninchen von diesen Sekretionen abhing (Jost 1947; Jost et al. 1973). In einer frühen Phase der Entwicklung entnahm Jost die Gonaden aus Kaninchenembryos und setzte die Embryos zurück in die Gebärmutter. Es gelang ihm, die Föten nach dem Eingriff lange genug am Leben zu erhalten, um die für Geschlechtsunterschiede in Fortpflanzungsorganen verantwortlichen gonadalen Sekretionen ermitteln zu können. Wenn beispielsweise ein normales männliches Tier Hoden besaß, degenerierten während des Fötalstadiums die Müllerschen Gänge (Vorläufer des Uterus und der Eileiter) und die Wolffschen Gänge (Vorläufer der Samenleiter) entwickelten sich. Weiterhin entwickelte sich ein normaler männlicher Penis. In männlichen Tieren, denen die Hoden fehlten, blieben die Müllerschen Gänge erhalten und die Wolffschen Gänge bildeten sich zurück, ähnlich wie bei der normalen Entwicklung eines weiblichen Tieres, und die Entwicklung des männlichen Penis wurde blockiert.

Jost folgerte, dass die Hoden Substanzen ausschütteten, die die Entwicklung der Müllerschen Gänge hemmten und die der Wolffschen Gänge stimulierten. Im Gegensatz dazu hatte bei weiblichen Tieren die Entfernung der Eierstöcke nur geringe Auswirkungen auf die Differenzierung der Gänge: In weiblichen Tieren blieben die Müllerschen Gänge erhalten und die Wolffschen Gänge degenerierten, unabhängig davon, ob die Tiere Eierstöcke besaßen oder nicht. Jost verpflanzte außerdem einen Hoden in ein weibliches Tier und stellte fest, dass die entsprechenden Organstrukturen maskulinisiert wurden – ein Beleg dafür, dass die hormonalen Sekretionen der Hoden sogar ein Kaninchen, das genetisch weiblich war, maskulinisieren konnten. In der Annahme, dass es sich bei dem testikulären Faktor, der für die Maskuli-

nisierung verantwortlich ist, wahrscheinlich um **Testosteron** handelte, implantierte Jost weiblichen Tieren einen Testosteronkristall, um den Effekt des testikulären Transplantats zu imitieren. Zu seiner Überraschung stellte er fest, dass Testosteron, obwohl es die Wolffschen Gänge und den Penis maskulinisierte, keine Degeneration der Müllerschen Gänge verursachte. Er postulierte daher das Vorhandensein eines zweiten Hormons, das mittlerweile als **Anti-Müllersches Hormon** (AMH) bezeichnet wird, das von den embryonalen Hoden ausgeschieden wird, um die Rückbildung der Müllerschen Gänge anzuregen. Jost schlussfolgerte, dass die komplexen Kräfte, die zur maskulinen Entwicklung verschiedener Organe wie Reproduktionstrakt, Penis und Skrotum führten, offenbar durch testikuläre Sekretionen gesteuert werden. Sekretionen der Eierstöcke spielten hingegen nur eine geringe Rolle für die Differenzierung dieser Strukturen; die weibliche Form wurde als die Grundform angesehen, die sich in Abwesenheit gonadaler Sekretionen entwickelt.

In einer Zusammenfassung von Josts Untersuchungen könnte man sagen, dass der Fötus während seiner Entwicklung an einen kritischen Verzweigungspunkt gelangt. Die frühesten Entwicklungsstufen sind nicht geschlechtlich differenziert und besitzen das Potenzial für beide Entwicklungsverläufe. Jost stellte in dieser embryonalen Stufe keine Geschlechtsunterschiede fest und fand heraus, dass genetisch männliche oder weibliche Tiere gleichermaßen über das Potenzial verfügen, maskuline oder feminine Merkmale zu entwickeln. Der geschlechtlich bipotenziale Zustand endet mit der Entwicklung der Gonaden. Zu diesem Zeitpunkt wird entweder die Richtung hin zu männlicher oder zu weiblicher Entwicklung eingeschlagen. Diese Entwicklung ist vollständig von den gonadalen Sekretionen abhängig. Zwei Hormone (Testosteron und AMH) werden von den Hoden in den Blutstrom abgegeben und sorgen dafür, dass der Fötus den männlichen Weg einschlägt. Josts Modell geht davon aus, dass diese Entscheidung permanent ist. Einmal ausgeformt, bleiben männliche Strukturen wie der Penis erhalten, auch wenn das maskulinisierende Signal (in diesem Fall Testosteron) abgeschaltet wird.

### 2.3.2 Funktion der Gonaden bei der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns

Josts Untersuchungen warfen eine weitere Frage auf. Wenn das männliche Gehirn anders als das weibliche funktioniert, wird es möglicherweise durch dieselben testikulären Hormone geformt, die zur Differenzierung von Penis und Skrotum führen. Eine amerikanische Forschergruppe testete diese Hypothese etwa 10 Jahre später (Jost 1947), jedoch nicht durch Messungen des Gehirns (damals existierten keine anerkannten Geschlechtsunterschiede, die auf unmittelbarer Messung des Gehirns basierten), sondern durch die Messung von Verhalten, also des Outputs des Gehirns (Phoenix et al. 1959). Wie zuvor Jost entschied sich diese Gruppe für die Untersuchung eines fortpflanzungsrelevanten Merkmals (Kopulationsverhalten), das sich in männlichen und weiblichen Tieren auffallend unterscheidet.

Männliche Meerschweinchen kopulieren, indem sie auf das weibliche Tier aufreiten und Beckenstöße machen. In Reaktion darauf biegt das weibliche Tier den Rücken durch und hebt das Hinterteil an, in einer Reflexhaltung, die als Lordose bezeichnet wird. Phoenix et al. injizierten schwangeren weiblichen Meerschweinchen Testosteron, um die weiblichen Föten den Wirkungen des Androgens auszusetzen, ähnlich wie auch Jost weibliche Föten mit **Testosteron** behandelte. Als diese so »androgenisierten« Weibchen geschlechtsreif waren, wurde deren Kopulationsverhalten untersucht. Wenn die androgenisierten Weibchen als adulte Tiere mit Östrogenen behandelt wurden (erforderlich zur Stimulation des Lordose-Reflexes) zeigten sie dennoch weniger Lordose als normale Weibchen. Nach Testosteroninjektionen (erforderlich zur Stimulation männlichen Kopulationsverhaltens), zeigten sie mehr maskulines Kopulationsverhalten als normale Weibchen. Offenbar genügte eine relativ kurze Einwirkungsphase von Testosteron im Fötalstadium, um das Gehirn zu differenzieren, um es zu veranlassen, den männlichen Entwicklungspfad einzuschlagen und den weiblichen zu unterdrücken.

### Organisierende und aktivierende Effekte

Phoenix et al. (1959) nahmen an, dass Testosteron das Gehirn der androgenisierten Weibchen »organisierte«, wie es normalerweise das Gehirn von männlichen Tieren organisierte. Der Begriff blieb haften, so dass der dauerhafte maskulinisierende Effekt von Testosteron weiterhin als »organisierte« Wirkung beschrieben wird. Man nimmt an, dass Testosteron Schaltkreise organisiert, die für männliches Verhalten verantwortlich sind, und die Organisation von Schaltkreisen, die für weibliches Verhalten verantwortlich sind, unterdrückt. Im Gegensatz dazu werden diejenigen Hormonwirkungen, die für das Kopulationsverhalten erwachsener Tiere erforderlich sind (Östrogene bei weiblichen und Androgene bei männlichen Tieren) als »aktivierende« Effekte gonadaler

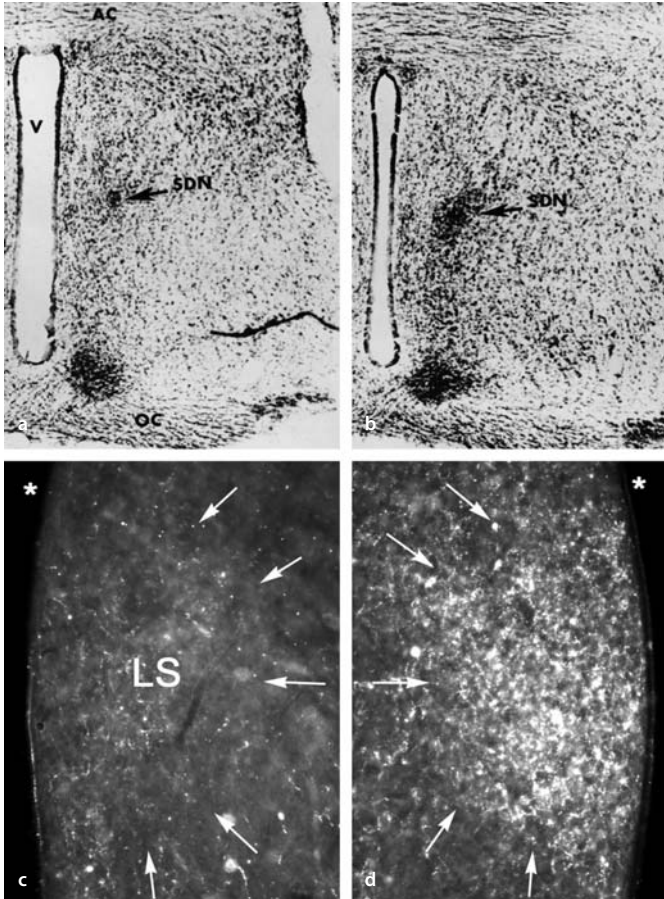
Hormone bezeichnet. Aktivierende Effekte sind, im Gegensatz zu den permanenten organisierten Effekten, reversibel (das männliche Interesse an der Kopulation schwindet, wenn das Testosteron-niveau verringert wird). Später wurde festgestellt, dass organisierende Effekte nur während spezifischer kritischer Entwicklungsphasen auftreten. Seit der ersten Beschreibung der organisierenden Wirkungen von Testosteron im Jahr 1959 wurden diese Befunde in zahlreichen Untersuchungen repliziert und ergänzt (Arnold u. Gorski 1984; Goy u. Mc Ewen 1980; MacLusky u. Naftolin 1981). Viele Geschlechtsunterschiede im Gehirn werden durch permanent maskulinisierende Testosteronwirkung verursacht, oder auch durch transiente Effekte gonadaler Hormone bei Erwachsenen.

Geschlechtsunterschiede im Verhalten lassen vermuten, dass sich die Gehirne von männlichen und weiblichen Lebewesen unterscheiden. In den 70er-Jahren wurden strukturelle Geschlechtsunterschiede im Gehirn entdeckt (■ Abb. 2.1). Raisman und Field (1971, 1973) waren die ersten, die einen Geschlechtsunterschied im Gehirn (von Ratten) feststellten und Beweise dafür lieferten, dass dieser Geschlechtsunterschied durch Testosteronsekretion beim Neugeborenen verursacht wurde. Sie fanden einen Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit einer spezifischen Synapsenart im präoptischen Areal des Hypothalamus, einer Gehirnregion, die an der Steuerung männlichen Kopulationsverhaltens beteiligt ist. Genetisch weibliche Tiere, die bei der Geburt mit Testosteron behandelt wurden, besaßen ein maskulineres präoptisches Areal, und männliche Tiere, die bei der Geburt kastriert wurden, waren weniger maskulin als normale Männchen.

Im Jahre 1976 entdeckten Nottebohm und Arnold (1976) einen gut beobachtbaren Geschlechtsunterschied im Gehirn von Singvögeln, bei denen das Männchen einen Balzgesang singt, das Weibchen jedoch nicht. Männliche Vögel besitzen einen Gesangsschaltkreis, der etwa fünfmal größer ist als der von Weibchen. Eine Behandlung neugeborener Weibchen mit Östradiol (einem Testosteronmeta-

boliten) verursacht eine permanente Maskulinisierung des Gesangs-Schaltkreises, diese Weibchen singen anders als normale Weibchen (Gurney u. Konishi 1980 und weitere Publikationen). Inzwischen wurden zahlreiche weitere strukturelle, zelluläre und molekulare Geschlechtsunterschiede im Gehirn entdeckt, die in vielen Fällen durch die Sekretion gonadaler Hormone erklärt werden (De Vries u. Simerly 2002; De Vries et al. 2002).

Ein Beispiel für einen Geschlechtsunterschied im Zentralnervensystem sind die **SNB-Motoneurone**, eine Gruppe von Motoneuronen im spinalen Nukleus des Bulbocavernosus des Rückenmarks. Diese Neuronen innervieren die gestreifte Muskulatur des Penis. Daher überrascht es nicht, dass männliche Lebewesen mehr Motoneuronen im SNB besitzen als weibliche. Die kleine Menge von SNB-Motoneuronen bei weiblichen Tieren innerviert andere Muskeln. Eine ausschließlich während des Neugeborenenstadiums durchgeführte Testosteronbehandlung kann dazu führen, dass weibliche Tiere für den Rest ihres Lebens ebenso viele SNB-Motoneuronen besitzen wie männliche. Wenn man bei männlichen Tieren in ähnlicher Weise die Wirkung von Androgen blockiert, entwickelt sich dieser Kern bei ihnen vollständig weiblich (Breedlove u. Arnold 1980, 1983; Forger et al. 1992).



■ **Abb. 2.1a–d.** Beispiele für bekannte strukturelle Geschlechtsunterschiede im Gehirn von Nagetieren. Oben, weibliche (a) und männliche (b) Form des sexuell dimorphen Nukleus des präoptischen Areals (SDN-POA) der Ratte (Gorski et al. 1978). Der SDN-POA des männlichen Tieres ist erheblich größer als der weibliche, wie man aus der größeren Gruppe dunkler Neuronen rechts sehen kann. Dieser Kern liegt in einem Bereich des Hypothalamus, der für männliche Sexualfunktionen verantwortlich ist. AC anteriore Kommissur, OC Chiasma opticum, V Ventrikel. Unten, die Vasopressinfasern im lateralen Septum (LS) sind weiß gegen einen schwarzen Hintergrund dargestellt und durch Pfeile gekennzeichnet. Links: weibliches Tier, rechts: männliches Tier. Das Vasopressinsystem ist an Fortpflanzungs- und Sozialverhalten beteiligt. (Aus De Vries u. Panzica 2006)

### 2.3.3 Bedeutung der Geschlechtschromosomen für die Entwicklung des gonadalen Geschlechts

Zu derselben Zeit als Forscher feststellten, dass männliche Hormone zu einer Maskulinisierung von Körper und Gehirn führten, untersuchten andere die Geschlechtschromosomen und genetischen Faktoren, die eine männliche oder weibliche Entwicklung der Gonaden verursachen. Um 1901 nahmen Forscher an, dass das Geschlecht eines Tieres durch die Geschlechtschromosomen bestimmt wird. Um 1920 hatten Morgan und Bridges herausgefunden, dass das Y-Chromosom bei Fruchtfliegen nur eine geringe Rolle für das Geschlecht des Tieres spielt, obwohl bei diesen Fliegen XX für weiblich und XY für männlich

steht (Sturtevant 1965). Fliegen mit nur einem X-Chromosom (XO) waren voll funktionstüchtige Männchen, ein Hinweis darauf, dass zwei X-Chromosomen ein Weibchen entstehen lassen und ein X-Chromosom ein Männchen. Überraschenderweise wurde dieselbe Frage für Säugetiere erst 1959 geklärt, als mehrere Forschergruppen zeigten, dass das Y-Chromosom bei Säugern für die Entwicklung der Hoden verantwortlich ist (Ford et al. 1959; Jacobs u. Strong 1959; Welshons u. Russell 1959). Mäuse oder Menschen mit unterschiedlicher Anzahl von X-Chromosomen sind weiblich, es sei denn es ist zusätzlich ein Y-Chromosom vorhanden. Die Schlussfolgerung lautete: Eines oder mehrere Gene auf dem Y-Chromosom sorgt dafür, dass sich die undifferenzierten embryonalen Gonaden zu Hoden entwickeln.

Die Jagd nach dem kritischen Testes-determinierenden Gen auf dem Y-Chromosom begann. In den frühen 90er-Jahren wurde dieses Gen als **Sry** identifiziert (Goodfellow u. Lovell-Badge 1993). Wenn Sry vom Y-Chromosom bei Mäusen entfernt wird, entwickelt auch eine XY-Maus Eierstöcke. Umgekehrt, wenn das Sry-Gen auf einem Autosom einer XX-Maus eingebaut wird, entwickelt diese Hoden. Unmittelbar vor Beginn der testikulären Differenzierung wird das Sry-Gen selbst in den undifferenzierten Gonaden transient exprimiert. Man nimmt an, dass die Wirkung des Sry-Proteins darauf beruht, dass es verschiedene andere Gene an- oder abschaltet und damit eine Kaskade molekularer Ereignisse koordiniert, die die Zellen zu Hoden organisieren. In Abwesenheit von Sry werden verschiedene andere Gene angeschaltet, die die Gonaden zu einem Ovar organisieren.

In den 90er Jahren erkannte man daher deutliche Unterschiede zwischen den geschlechtlichen Differenzierungsmechanismen von Gehirn und Körper und den geschlechtlichen Differenzierungsmechanismen der Gonaden. Diese **Gonaden-Soma-Dichotomie** sagt aus, dass die Geschlechtschromosomen (XX bzw. XY) unmittelbar Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung der Gonaden verursachen, dass aber danach die Sekretionen der Gonaden alle darauf folgenden Geschlechtsunterschiede in verschiedenen Körpergeweben außer den Gonaden selbst kontrollieren.

### 2.3.4 Zusammenfassung: Biologische Grundlagen aller Geschlechtsunterschiede

An diesem Punkt unterbrechen wir unseren historischen Bericht, um alle möglichen biologischen Faktoren zusammenzufassen, die zu Geschlechtsunterschieden beitragen können. Im Augenblick der Empfängnis, wenn ein Spermium ein Ei befruchtet, wird die diploide Zygote gebildet. Diese erste Zelle besitzt entweder XX- oder XY-Geschlechtschromosomen. Man nimmt an, dass sich keine andere Komponente der Zygote bei männlichen und weiblichen Lebewesen unterscheidet. Im späteren Verlauf der Entwicklung wird in den undifferenzierten Gonaden von XY-männlichen Embryos das auf dem Y-Chromosom befindliche Sry-Gen exprimiert, wo es die Ausdifferenzierung zu Hoden induziert, die dann während des Fötal- und Neugeborenenstadiums Testosteron und AMH und auch im späteren Leben Testosteron abgeben. In XX-weiblichen Embryos bilden sich Eierstöcke, die in verschiedenen Lebensphasen Östradiol, Progesteron und andere Hormone absondern.

Geschlechtsunterschiede können aus fünf unterschiedlichen Ursachen resultieren. Die ersten drei kann man als »Wirkungen der Geschlechtschromosomen« bezeichnen, die letzten beiden sind »Wirkungen gonadaler Hormone«.

#### Ursachen von Geschlechtsunterschieden

- **Y-Gene:** Sie wirken nur in männlichen Lebewesen und verursachen Unterschiede zu weiblichen. Klassisches Beispiel ist die durch Sry induzierte Entwicklung von Hoden.
- **Gendosis der X-Gene:** Im Genom weiblicher Lebewesen befinden sich doppelt so viele X-Gene wie im männlichen. Wie oben beschrieben, wird dieser Unterschied durch X-Inaktivierung verringert, indem bei weiblichen Tieren eines der X-Chromosomen abgeschaltet wird. Die X-Inaktivierung ist jedoch unvollständig, so dass einige X-Gene in weiblichen Lebewesen auf höherem Ni-

veau exprimiert werden könnten. Für den Menschen wird beispielsweise angenommen, dass 15–25% aller X-Gene der X-Inaktivierung bis zu einem gewissen Grad entgehen (Carrel u. Willard 2005).

- **Genomische X-Prägung:** Männliche Lebewesen erhalten alle ihre X-Gene von der Mutter, während weibliche Lebewesen jeweils die Hälfte ihrer X-Gene von beiden Elternteilen erhalten. Weil Mütter und Väter unterschiedliche genomische Prägungen der X-Gene aufweisen, die sie an ihre Kinder weitergeben, können die Expressionsmuster oder -niveaus

von X-Genen bei beiden Geschlechtern aufgrund des unterschiedlichen Ursprunges ihrer X-Gene (von einem Mann oder einer Frau) unterschiedlich sein. Die genomische Prägung verursacht eine langfristige, möglicherweise sogar permanente Steigerung oder Verringerung in der Expression spezifischer Gene (Barolomai u. Tilghman 1997).

■ **Differenzierende Wirkungen gonadaler Sekretionen (»organisierende Effekte«):**

Die Hoden sondern Testosteron, AMH und ein drittes Hormon, InsI3, ab – Hormone, die für männliche Lebewesen spezifische, permanente Wirkungen auf den Embryo ausüben. Testosteron hat die weitreichendste Wirkung, weil es die maskuline Differenzierung vieler Körperorgane einschließlich der äußeren Genitalien (Penis, Skrotum) und des Gehirns steuert. Wir gruppieren alle lang anhaltenden (d. h. über das Vorhandensein des Hormons im Körper hinausgehenden) Effekte gonadaler Steroidhor-

mone in diese Kategorie, d. h. solche Effekte, die auch nach Absinken des entsprechenden Hormonniveaus anhalten (Arnold u. Forski 1984; Sisk et al. 2003; Nunez et al. 2002).

■ **Wirkung gonadaler Sekretionen über die Lebenszeit (»aktivierende Effekte«):**

Hoden und Eierstöcke sondern unterschiedliche Steroidhormone mit geschlechtsspezifischen Wirkungen ab (Becker et al. 2005). Bei Frauen verändert sich das Östrogen- oder Progesteronniveau während ihres Menstruationszyklus oder der Schwangerschaft, daher machen sie Erfahrungen, die Männern vorbehalten sind. Männer werden durch das Testosteron aus ihren Hoden beeinflusst. Ein hohes Testosteronniveau stimuliert bei männlichen Tieren viele fortpflanzungsbezogene Verhaltensweisen. Bei weiblichen Tieren werden Kopulation und andere fortpflanzungsbezogene Verhaltensweisen durch Sekretionen aus den Ovarien reguliert.

Geschlechtsunterschiede treten jedoch auch als Folge der Wirkung anderer Hormone und Faktoren auf, die sich bei männlichen und weiblichen Lebewesen unterscheiden. Das Sekretionsmuster des Wachstumshormons aus der Hypophyse unterscheidet sich zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht, was zu Geschlechtsunterschieden in der Leber und möglicherweise auch in anderen Organen führt. Wir klassifizieren diese Geschlechtsunterschiede jedoch als Konsequenzen der zuvor beschriebenen organisatorischen Testosteronwirkungen. Testosteron, das im männlichen Fötus oder Neugeborenen ausgeschüttet wird, wirkt auf den Hypothalamus und bewirkt eine Veränderung der Schaltkreise, die die Ausschüttung von Wachstumshormon aus der Hypophyse steuern. Gegenwärtig kennen wir außer den fünf oben genannten keine weiteren Faktoren, die Geschlechtsunterschiede im Körper oder im Gehirn verursachen. Weil die Effekte der Geschlechtschromosomen (#1–3) primär sind, da sie aus genetischen Unterschieden resultieren, die schon in der Zygote vorliegen, sind die hormonellen Effekte (#4–5) sekundär.

## 2.4 Aktuelle Modifikationen des klassischen Dogmas

### 2.4.1 Erklärungslücken der Gonaden-Soma Dichotomie

Wenn alle Geschlechtsunterschiede außer den Gonaden selbst durch geschlechtsspezifische Sekretionen der Gonaden kontrolliert werden, müsste man erwarten, dass männliche und weibliche Gehirne und Körper so lange gleich sind, bis die Hoden oder Eierstöcke mit der Hormonausschüttung beginnen. Seit den 80er-Jahren haben verschiedene Forscher Ausnahmen von dieser Regel entdeckt. Eine der ersten berichteten Ausnahmen beschreibt, dass schon in sehr frühen Entwicklungsstadien vor der Ausbildung der undifferenzierten Gonaden männliche Embryos verschiedener Säugerspezies, auch beim Menschen, größer sind als weibliche. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Größenunterschiede von XX- und XY-Embryos durch geschlechtsspezifische Wirkungen von Genen auf den X- und Y-Chromosomen verursacht werden.



Es stellte sich heraus, dass dabei Y-Gene eine Rolle spielen, denn Mäuseembryonen mit unterschiedlichen Y-Allelen weisen unterschiedliche Wachstumsraten auf, außerdem wachsen XXY-Mäuse schneller als XX-Mäuse. Geschlechtsunterschiede in der elterlichen genomischen Prägung tragen ebenfalls dazu bei, denn XO-Weibchen (mit nur einem X-Chromosom) zeigen unterschiedliche embryonale Wachstumsraten, die davon abhängig sind, ob ihr X-Chromosom von der Mutter oder vom Vater stammt (Arnold u. Burgoyne 2004).

Bei dem Beuteltier Tamarin-Wallaby, einem kleinen Känguru, erfolgen Geburt der Jungtiere und Übergang in den mütterlichen Beutel in einer Phase, in der die gonadale Differenzierung gerade erst begonnen hat. Das Skrotum männlicher Tiere und die Zitzen weiblicher Tiere sind bereits vier Tage vor der Geburt sichtbar, zu einem Zeitpunkt, wo noch keine Geschlechtsunterschiede in der Gonadensekretion aufgetreten sind (Renfree u. Short 1988). Untersuchungen an intersexuellen Wallabies zeigen, auf welchem Geschlechtschromosom die für die geschlechtsspezifische Entwicklung dieser Strukturen kritischer Gene liegen. Obwohl Wallabies das Gen Sry besitzen, das die Ausbildung von Hoden induziert und letztlich zur Ausschüttung von Testosteron führt, welches das Wachstum des Penis vermittelt, scheint das Vorhandensein eines Y-Chromosoms weder die Ausbildung des Skrotums zu fördern noch die Ausbildung eines Beutels zu verhindern. Stattdessen scheint die Differenzierung von Skrotum, Zitzen und Beutel mit der Anzahl der X-Chromosomen zusammenzuhängen. Ein Wallaby mit XXY-Genotyp besitzt Hoden (aufgrund des Vorhandenseins von Sry auf dem Y-Chromosom), einen Penis (ausdifferenziert unter der Kontrolle testikulärer Androgene, ebenso wie bei Eutheria-Säugetieren wie Maus und Mensch), einen Beutel und Milchdrüsen (ausdifferenziert aufgrund des Vorhandenseins von zwei X-Chromosomen wie bei normalen XX-Weibchen), aber kein Skrotum (aufgrund des doppelten Vorhandenseins des X-Chromosoms) (Sharman 1990; Watson et al. 1997). Ein XO Weibchen (mit einem einzelnen X-Chromosom) hat Eierstöcke und ein Skrotum, aber keinen Beutel. Außerdem besaß ein Tier, ein sog. lateraler Gynandromorph (männlich auf einer Körperseite, weiblich auf der anderen), ei-

nen halben Beutel auf der weiblichen Seite und ein halbes Skrotum auf der anderen (Sharman 1990; Cooper 1993; Hughes et al. 1993).

Auch in Gehirnzellen von Rattenembryos sind Geschlechtsunterschiede bereits vor dem Einsetzen testikulärer Sekretionen entdeckt worden. Beispielsweise werden im embryonalen prägonadalen Gehirn der Maus zahlreiche Gene stärker in dem einen als in dem anderen Geschlecht exprimiert (Dewing et al. 2003). Auch wenn man Zellen aus dem Mittelhirn des Rattenfötus entnimmt und in einer Petrischale kultiviert, zeigen die Zellen von männlichen und weiblichen Tieren unterschiedliche Merkmale. Weibliche Zellkulturen enthalten mehr Zellen, die das **Tyrosinhydroxylase-Gen** (TH) exprimieren, das zur Herstellung des Neurotransmitters Dopamin benötigt wird. Es gibt darüber hinaus Unterschiede in der Größe bestimmter Zelltypen und in der Aufnahme von der Petrischale zugesetztem Dopamin, sowie in der Anfälligkeit der Neurone für Schädigungen. Der Entnahmezeitpunkt der Gehirnzellen lässt es unwahrscheinlich erscheinen, dass all diese Geschlechtsunterschiede durch die Wirkungen gonadaler Hormone entstehen. Die Zellen wurden am 14. Embryonaltag der Ratte entnommen. Nach den bisherigen Erkenntnissen hat zu diesem Zeitpunkt die Ausschüttung großer, für männliche Tiere typischer Testosteronmengen aus den Hoden noch nicht begonnen. Wenn Zellen von Mäusen in ähnlicher Weise kultiviert werden, findet man zwischen XX- und XY-Mäusen Unterschiede in der Anzahl von Neuronen, die TH enthalten, unabhängig von der Art ihrer Gonaden (Carruth et al. 2002). Die Resultate verweisen darauf, dass XX- und XY-Zellen nicht äquivalent sind.

In frühen Phasen der embryonalen Entwicklung von Wirbeltieren entwickeln sich Gehirn und Rückenmark aus einem verdickten Band von Zellen, der sog. Neuralplatte, die an einer Stelle verläuft, wo sich später die Wirbelsäule von Tier oder Mensch ausbildet. Zur Ausbildung von Gehirn und Rückenmark faltet sich die Neuralplatte zunächst an ihren Längsseiten entlang des Rückens, bis sich die Ränder der Platte berühren und das **Neuralrohr** bilden. Wenn sich die Zellen an dieser Mittellinie nicht verbinden (entlang der Achse, die den Rücken des Tieres bilden wird), entstehen

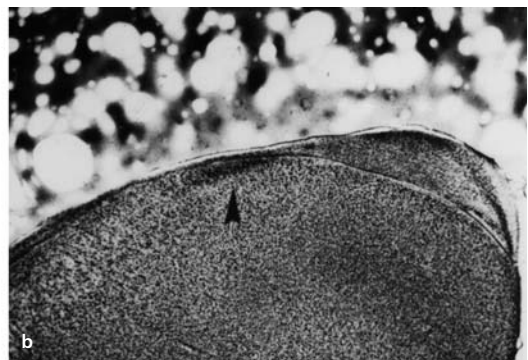
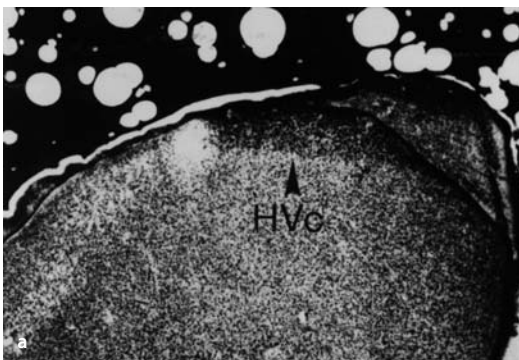
Entwicklungsanomalien von Gehirn oder Rückenmark. Geburtsfehler, die aus Fehlbildungen des Neuralrohrs resultieren, sind beispielsweise Spina bifida, Anenzephalie und Exenzephalie. Bei Frauen kommen diese Fehlbildungen häufiger vor als bei Männern (Seller 1995). Ein Tiermodell zur Erforschung dieser Fehlbildungen ist eine Maus mit einer Mutation im Gen p53, das an der Steuerung der Zellproliferation beteiligt ist. Einige Mäuse, denen p53 fehlt, zeigen einen unvollständigen Schluss des Neuralrohrs, sie sterben vor oder kurz nach der Geburt. In den meisten Fällen sind es Weibchen, die sterben. Dieser Geschlechtsunterschied resultiert nicht aus Geschlechtsunterschieden in den Wirkungen gonadaler Hormone, da sich das Neuralrohr vor der Differenzierung der Gonaden und somit vor der Einwirkung gonadaler Sekretionen auf das Gehirn ausbildet (Armstrong et al. 1995; Sah et al. 1995). Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass X- oder Y-Gene auch in normalen Embryos Geschlechtsunterschiede bei der Ausbildung des Neuralrohrs verursachen könnten.

#### 2.4.2 Genetische Geschlechtsunterschiede im Gehirn von Singvögeln

An einem besonderen Tiermodell kann man beobachten, dass große Geschlechtsunterschiede in fortpflanzungsrelevanten Gehirnregionen nicht durch gonadale Hormone, sondern vorrangig durch Ge-

schlechtschromosomen verursacht werden. Der Zebrafink (*Taeniopygia guttata*) lebt in Kolonien in vielen Regionen Australiens. Aufgrund seiner Schönheit und der einfachen Nachzucht in Gefangenschaft ist er darüber hinaus ein auf der ganzen Welt beliebter Ziervogel. In der Biologie ist der Zebrafink inzwischen der am intensivsten erforschte Singvogel, weil er sich gut unter Laborbedingungen halten und leicht züchten lässt. Während der Balzzeit singen männliche Finken einen speziellen Gesang für ihre weiblichen Artgenossen. Der Gesang erregt das Weibchen, es gestattet dem Männchen die Kopulation. Es legt Eier, beide bebrüten die Eier und ziehen die Jungvögel auf.

Der Gesang des adulten Männchens wird durch das aus den Hoden ausgeschüttete Testosteronniveau bestimmt (ein aktivierender Effekt); obwohl auch kastrierte Männchen singen, tun sie dies häufiger bei hohem Androgenniveau (Arnold 1975). Weibchen können das Lied nicht singen, selbst wenn sie als adulte Tiere mit Testosteron behandelt werden. Der Schaltkreis im Gehirn, der den Gesang kontrolliert, besteht aus verschiedenen untereinander verbundenen Regionen, die außerdem Verbindungen zum Stimmapparat, der Syrinx, senden. Diese Gehirnregionen sind im männlichen Vogel wesentlich größer und besitzen mehr Neuronen (■ Abb. 2.2) (Nottebohm u. Arnold 1976). Die physikalische Größe dieser Gehirnregionen hängt unmittelbar mit der Gesangsfähigkeit zusammen. Das Männchen lernt den Gesang von seinem Vater



■ **Abb. 2.2a, b.** Geschlechtsdimorphismus im Nukleus HVC im Gehirn des Zebrafinken. **a** Männliches Tier, **b** weibliches Tier. Der Nukleus HVC ist ein Teil eines Vorderhirn-Schaltkreises, der den Balzgesang kontrolliert. Männliche Zebrafinken

singen, weibliche tun dies nicht, und der Gesangsschaltkreis ist beim männlichen Tier erheblich größer als beim weiblichen. (Aus Arnold 1980)

oder anderen Männchen, die es während der ersten Lebensmonate hört (Immelmann 1969).

### Gonadale Hormontheorie des Vogelsangs

Basierend auf der vorherrschenden Annahme, dass Geschlechtsunterschiede im Gehirn über gonadale Sekretionen organisiert werden, wurden die ersten Experimente zur Erforschung der Ursachen von Geschlechtsunterschieden im Gesangssystem an die Studien von Phoenix et al. (1959) angelehnt. Weibliche Tiere erhielten unmittelbar nach dem Schlupf männliche Hormone (Testosteron oder den Testosteronmetaboliten Östradiol), um den neuralen Schaltkreis auf männliche Weise zu organisieren (Gurney u. Konishi 1980). Beide Hormone, insbesondere aber Östradiol, verursachten eine deutlich maskulinere Entwicklung dieses Schaltkreises als bei normalen Weibchen. Außerdem sangen die mit Östradiol behandelten Weibchen einen Gesang, der dem normaler Weibchen nicht ähnelte. Weil Östradiol ein natürlicher potenter Metabolit von Testosteron ist, nahm man an, dass Männchen aus ihren Hoden Testosteron ausschütten, das während der frühen Entwicklung ins Gehirn gelangt. Im Gehirn wird das Testosteron (mittels des Enzyms Aromatase) in Östradiol umgewandelt, das dann die Schaltkreise im Gehirn permanent maskulinisiert.

Einige Beobachtungen wollten jedoch nicht zu dieser gonadalen Hormontheorie der Gehirnmaskulinisierung passen:

- Es wurde beobachtet, dass das Gehirn weiblicher Vögel durch die Östradiolbehandlung nur halb so maskulin wie das normaler Männchen wurde, so dass für die volle maskuline Entwicklung der Männchen offenbar noch ein weiterer Faktor erforderlich war (Jacobs et al. 1995).
- Mehrere Laboratorien scheiterten bei dem Versuch, während den ersten Wochen nach dem Schlupf, in denen sich der Gesangsschaltkreis differenziert, im Blut von männlichen Tieren höhere Östradiol- oder Testosteronwerte als bei weiblichen zu finden (Arnold u. Schlinger 1993).

Zum vollständigen Beweis einer unter Normalbedingungen wirksamen maskulinisierenden Rolle von Östradiol (oder gonadaler Hormone ganz allgemein) müsste gezeigt werden, dass eine Blockade dieser hypothetischen Effekte von Östradiol (oder anderer Hormone) in männlichen Vögeln zur Entwicklung eines femininen Schaltkreises führt. Trotz zahlreicher Versuche verschiedener Laboratorien konnte jedoch keine hormonale oder anti-hormonale Behandlung männlicher Finken jemals die maskuline Entwicklung des Gesangsschaltkreises verhindern. In diesen Experimenten wurden Finken mit Östrogenen, Androgenen, Anti-Östrogenen, Anti-Androgenen, Östrogen-Synthesehemmern und anderen Mitteln behandelt, die die Wirkungen gonadaler Hormone während früher Entwicklungsstadien modifizieren (Arnold 1997).

Bedeutet dieses Resultat nun, dass etwas nicht stimmt mit Josts hormonaler Theorie der somatischen geschlechtlichen Differenzierung, wenn man sie auf Zebrafinken anwendet? Anfangs zögerten die Forscher, die gut belegte Theorie von Jost zu verwerfen (Arnold u. Schlinger 1993). Da die maskulinisierende Wirkung von Östrogen bei weiblichen Tieren durch viele Forschungsarbeiten belegt ist, nahm man weiterhin an, dass Östrogen eine zentrale Komponente des Maskulinisierungsprozesses bildet. Außerdem gab es immerhin einige Untersuchungsergebnisse, die zeigten, dass Östrogen für die normale Maskulinisierung des männlichen Gehirns erforderlich ist. In zwei Experimenten wurden beispielsweise einige Komponenten der Gehirnmaskulinisierung (allerdings nicht das vollständige maskuline Muster) durch Blockierung von Östrogenen in männlichen Tieren verhindert (Dittrich et al. 1999; Kim et al. 2004).

In einem weiteren Experiment, bei dem man dünne Hirnschnitte adoleszenter Finken in einer Petrischale kultivierte, zeigten sich einige der spezifischen maskulinen Entwicklungsmuster, die jedoch offenbar Östrogen benötigten (Holloway u. Clayton 2001). Beispielsweise bildeten Neurone im Nukleus HVC, die normalerweise mit dem Nukleus RA Synapsen bilden, diese auch in Hirnschnitten männlicher Tiere aus, jedoch nicht in weiblichen Hirnschnitten oder in männlichen Hirnschnitten, denen man einen Östrogenblocker beigegeben hatte. Obwohl keine hormonelle Manipulation jemals

eine Geschlechtsänderung eines männlichen Tieres herbeiführen konnte (d. h. eine Gehirnentwicklung provozierte, die der weiblichen entspricht), scheinen Östrogene doch zum Maskulinisierungsprozess beizutragen. Aus dem Experiment, bei dem Hirnschnitte in Petrischalen kultiviert wurden, ging auch hervor, dass Zellen in männlichen Hirnschnitten Östrogene in einer Menge synthetisierten, die zur Maskulinisierung weiblicher Schnitte, die daneben lagen, ausreichte. Dieses überraschende Ergebnis lässt vermuten, dass diejenigen Östrogene, die zur Gehirnmaskulinisierung beitragen, möglicherweise vom Gehirn selbst gebildet werden und nicht über Testosteron, das von den Hoden ausgeschüttet wird (Holloway u. Clayton 2001).

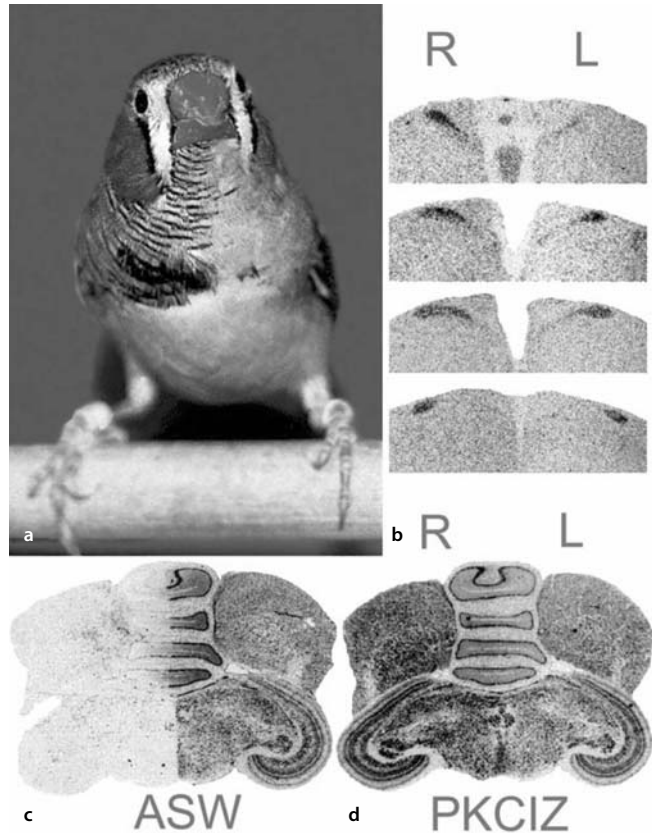
Unsere Theorie besagt, dass das Geschlecht des Gesangsschaltkreises beim Zebrafink primär durch Gene bestimmt wird, die sich auf den Geschlechtschromosomen befinden. Im Kern ähnelt diese Theorie stark derjenigen, die den Beginn geschlechtlicher Differenzierung in den Gonaden von Säugetieren beschreibt, oder der zuvor ausgeführten Differenzierung der Genitalien in Wallabies. Die Geschlechtschromosomen bei Vögeln werden mit ZZ für männlich und ZW für weiblich bezeichnet, die Situation ist also genau umgekehrt wie bei Säugern. Ein Geschlechtschromosom ist nur in einem Geschlecht vorhanden (Y bei männlichen Säugern, W bei weiblichen Vögeln), das andere ist in zwei Kopien im anderen Geschlecht vorhanden (XX in weiblichen Säugern, ZZ in männlichen Vögeln). Wir stellen uns vor, dass in frühen Entwicklungsphasen eines oder mehrere Gene auf dem W-Chromosom im Gehirn exprimiert wird und das weibliche Entwicklungsmuster initiiert und/oder das männliche Entwicklungsmuster unterdrückt. Alternativ könnten eines oder mehrere Gene auf dem Z-Chromosom höher im männlichen Gehirn exprimiert werden und so die männliche Entwicklung fördern und/oder die weibliche unterdrücken. Obwohl im Gehirn selbst synthetisierte Östrogene wichtig sind, legt die Theorie nahe, dass männliche Vögel ein höheres (im Gehirn synthetisiertes) Östrogenniveau haben als weibliche Vögel, dass aber der Geschlechtsunterschied für Östrogen im Gehirn durch einen geschlechtsspezifischen Effekt von Genen auf dem Z- oder W-Chromosom ausgelöst wird.

Eine Reihe von Experimenten verweist auf eine wichtige Rolle der Geschlechtschromosomen. In einem Experiment versuchte man, bei genetisch weiblichen Finken Hoden wachsen zu lassen, um damit die Rolle testikulärer Sekretionen für die geschlechtliche Differenzierung zu überprüfen (Wade u. Arnold 1996, 2004). Da das Ovar von Vögeln für seine Differenzierung Östrogen benötigt, entwickeln genetisch weibliche Tiere Hoden, wenn die Östrogensynthese im Embryo während der ersten Tage nach der Eiablage blockiert wird. Wenn man Zebrafinkenembryos mit einem Östrogensynthese-Hemmer behandelt, entwickelt sich die rechte Gonade zu einem Hoden, der Sperma produziert und Testosteron ausschüttet, während sich die linke Gonade zu einer Ovotestis entwickelt (einem Hoden mit einigen Überbleibseln eines Ovars). Überraschenderweise bleibt der Gesangsschaltkreis in solchen Tieren weiblich. Das Geschlecht des Gehirns (weiblich) korreliert in diesem Fall mit dem genetischen Geschlecht der Gehirnzellen (ZW weiblich), nicht mit der Art der Gonaden.

Die Untersuchung eines seltenen intersexuellen Finken lieferte darüber hinaus Belege dafür, dass das genetische Geschlecht der Gehirnzellen die geschlechtsspezifischen Eigenschaften des neuralen Gesangsschaltkreises determiniert (Agate et al. 2003). Bei diesem Vogel handelte es sich um einen lateralen Gynandromorphen, ein Tier mit männlichem Gefieder auf der rechten Körperseite und weiblichem Gefieder auf der linken, mit einer scharfen Trennung entlang der Mittellinie (■ Abb. 2.3). Der Vogel verhielt sich wie ein typisches Männchen und balzte und kopulierte normal mit einem normalen Weibchen.

Nach dem Tod des Vogels fanden sich ein Ovar auf der linken (weiblichen) Seite und eine Testis auf der rechten (männlichen) Seite. Genetische Analysen verschiedener Gewebeproben von beiden Seiten des Tieres zeigten, dass die rechte Seite ein männliches Genom (ZZ) und die linke ein weibliches Genom (ZW) hatte, obwohl auch einige Zellen der rechten Seite ein W-Chromosom enthielten. Die Analyse des Gehirns zeigte ein erstaunlich ähnliches Muster wie die männlich-weiblich Trennung beim Gefieder. Expressionen eines W-Gens, das normalerweise nur in weiblichen Zellen vorhanden ist, in männlichen

**■ Abb. 2.3a–d.** Ein seltener, halb-männlicher, halb-weiblicher gynandromorpher Zebrafink. **a** Die rechte Körperseite ist genetisch männlich mit männlichem Gefieder (oranger Wangenfleck, Streifen und schwarzer Balken auf der Brust), während die linke Körperseite genetisch weiblich mit weiblichem Gefieder ist. **b** Der Bereich des HVC wird anhand der Expression (dunkle Bereiche) eines genetischen Markers für HVC dargestellt und zeigt, dass dieses Gen fast ausschließlich auf der linken Gehirnhälfte der genetisch weiblichen Seite (links) exprimiert wird. **c** Darstellung der Expression (dunkle Areale) des ASW-Gens auf dem W-Chromosom, das normalerweise im ganzen Körper weiblicher Tiere exprimiert wird, zeigt, dass dieses Gen fast ausschließlich auf der linken Gehirnhälfte zu finden ist. **d** Die Expression des PKCIZ-Gens des Z-Chromosoms, das bei männlichen Tieren in doppelter Anzahl vorliegt, ist auf der rechten Seite des Gehirns stärker ausgeprägt. Dieses Muster der Genexpression verweist auf eine scharfe Trennungslinie zwischen der rechten (genetisch männlichen) und der linken (genetisch weiblichen) Gehirnhälfte. Der größere HVC auf der rechten Seite wird auf die Unterschiede in Geschlechtschromosomen zwischen dem linken und dem rechten Gehirn zurückgeführt. (Aus Agate et al. 2003)



aber fehlt, fanden sich auf der weiblichen Seite des Gehirns, aber nur sehr gering auf der männlichen Seite. Die Abbildung der Genexpression zeigt eine auffallende Linie entlang der Gehirnmittle, ähnlich wie die Trennungslinie zwischen männlichem und weiblichem Gefieder.

Da die rechte Gehirnhälfte genetisch überwiegend männlich war und die linke genetisch überwiegend weiblich, bot dieser Vogel die seltene Gelegenheit, die Auswirkungen eines männlichen bzw. weiblichen Genoms auf geschlechtsspezifische Merkmale des Gehirns zu untersuchen. Wenn Gonadenhormone bestimmen, ob das Gesangs-system männlich oder weiblich ist, dann müssten beide Seiten des Gehirns gleichermaßen männlich oder weiblich sein. Wenn andererseits aber das genetische Geschlecht der Gehirnzellen die sexuelle Differenzierung steuert, dann sollte die rechte Gehirn-

hälfte maskuline Züge und die linke Gehirnhälfte weibliche Züge haben. Das Ergebnis bestätigte keine der beiden Hypothesen vollständig: einige Regionen des neuralen Gesangsschaltkreises waren auf der genetisch männlichen Seite größer als auf der genetisch weiblichen. Dieses Resultat verweist darauf, dass das genetische Geschlecht der Gehirnzellen eine wichtige Rolle für eine männliche oder weibliche Entwicklung des Gesangssystems spielt. Die genetisch weibliche Seite war allerdings maskuliner als bei einem normalen Weibchen, was darauf hindeutet, dass sie durch irgendeinen Faktor, möglicherweise durch Hormone, von der männlichen Seite aus maskulinisiert worden war. Dieses Muster passt zu einer Theorie, in der das männliche Genom einen Anstieg der Östradiolausschüttung im Gehirn selbst bewirkt, die dann für die weitere maskuline Entwicklung erforderlich ist.

Die Entwicklung von Geschlechtsunterschieden in der Gehirnregion HVC, einem Teil des Gesangsschaltkreises, beginnt etwa um den neunten Tag nach dem Schlupf (Kim et al. 2004; Agate et al. 2003). Wir möchten daher Z- oder W-Gene finden, die im HVC schon vor den ersten sichtbaren Unterschieden zwischen Männchen und Weibchen geschlechtsspezifisch angeschaltet werden. Ein solches Gen könnte die Geschlechtsunterschiede induzieren. Ein Kandidat für ein solches Z-Gen ist **trkB**. Im HVC von männlichen Tieren wird **trkB** etwa am 2. bis 6. Tag nach dem Schlupf stärker exprimiert als bei weiblichen Tieren – noch bevor andere Geschlechtsunterschiede im HVC sichtbar werden (Chen et al. 2005). Bei **trkB** handelt es sich um einen Rezeptor für einen neurotrophen Faktor (**BDNF**, brain-derived neurotrophic factor), der bekanntermaßen Wachstum und Differenzierung von Zellen im Nervensystem fördert. Wenn **BDNF** bei der Entwicklung des HVC eine Rolle spielt, könnte das höhere **trkB**-Niveau ein stärkeres Wachstum des HVC bei männlichen Tieren verursachen.

### 2.4.3 Wirkungen von Geschlechtschromosomengen, untersucht an Tiermodellen

Resultieren die Unterschiede zwischen den Gehirnen von Männern und Frauen aus

- Unterschieden im Niveau der Gonadenhormone im Erwachsenenalter,
- unterschiedlicher Gehirnentwicklung aufgrund organisierender Wirkungen von Testosteron in frühen Entwicklungsphasen oder aus
- Unterschieden in den Wirkungen von X- und Y-Genen in männlichen und weiblichen Gehirnzellen (also Wirkungen der Geschlechtschromosomen)?

Im menschlichen Gehirn wurde bereits eine Vielzahl struktureller und funktioneller Geschlechtsunterschiede gefunden, und man kann davon ausgehen, dass viele Geschlechtsunterschiede noch ihrer Entdeckung harren. Unsere Möglichkeiten, die Ursachen menschlicher Geschlechtsunterschiede zu erklären werden wesentlich davon bestimmt,

inwieweit es uns gelingt, geeignete Tiermodelle zu finden, die dem Menschen ausreichend ähneln und bei denen man kausale Faktoren wie Hormone und Gene manipulieren und deren Einfluss auf das Gehirn beobachten kann. Zahlreiche Belege aus Tierexperimenten, die zum Teil bereits genannt wurden, zeigen, dass Gonadenhormone eine zentrale Rolle für die Ausbildung von Geschlechtsunterschieden im Gehirn spielen. Zu dieser Frage sind tausende von Experimenten durchgeführt worden, unter anderem weil eine Manipulation des Hormonniveaus durch Injektion von Hormonen oder Mitteln, die die Hormonwirkung blockieren, relativ einfach ist.

Über Wirkungen von Geschlechtschromosomengen wissen wir weniger, hierzu gibt es nur wenige Experimente. Das liegt zum Teil daran, dass eine Manipulation der Genexpression zur Veränderung der Genwirkungen schwieriger zu realisieren ist als eine Manipulation des Hormonniveaus zur Beeinflussung von Hormonwirkungen. Daher herrscht weiterhin der Eindruck, dass Hormone als Ursache von Geschlechtsunterschieden wesentlich wichtiger sind als die unmittelbaren Wirkungen von X- und Y-Genen im Gehirn. Wir wissen jedoch nicht, ob dieser Eindruck nur ein Artefakt der Messprobleme für Wirkungen von X- und Y-Genen ist.

Unmittelbare Wirkungen von Y-Genen kann man testen, indem man die Expression eines einzelnen Y-Gens im Gehirn verändert und untersucht, ob sich daraufhin die Funktion des Gehirns verändert. Die erste Demonstration eines für männliche Tiere spezifischen Y-Gen-Effekts entstammt dem Befund, dass **Sry** in der Substantia nigra von männlichen Ratten und Mäusen exprimiert wird (Dewing et al. 2006). Die Substantia nigra ist eine Gruppe von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn, die ihre Axone zum Striatum senden, wo sie die Motorik kontrollieren. Die Substantia nigra wird als diejenige Gehirnregion, die bei Morbus Parkinson degeneriert, intensiv erforscht. Von Morbus Parkinson sind sowohl Männer wie Frauen betroffen, Männer allerdings 1,5-mal so häufig wie Frauen (Elbaz et al. 2002). Wenn man bei Ratten die Expression von **Sry** in der Substantia nigra experimentell verringert, kommt es zur Verringerung von Tyrosinhydroxylase (TH), einem Enzym,

das zur Dopaminsynthese benötigt wird. Die Tiere zeigen außerdem motorische Probleme, die sich zurückbilden, sowie man die Manipulation von Sry rückgängig macht. Somit spielt das Sry-Gen, das für seine Rolle bei der Ausbildung der Hoden im Embryo bekannt ist, im erwachsenen männlichen Gehirn eine andere Rolle.

Ein nicht gelöstes Paradoxon ist, dass weibliche Lebewesen keine motorischen Probleme aufweisen, obwohl ihnen Sry fehlt. Eine Theorie dazu nimmt an, dass ein unbekannter Faktor bei weiblichen Lebewesen die Rolle von Sry übernimmt. Wenn dies tatsächlich zutrifft, müssen ein weiblicher und ein männlicher Faktor ähnliche Rollen übernehmen, wodurch männliche und weibliche Lebewesen eher ähnlicher als unterschiedlicher werden. Wahrscheinlich haben diese beiden Faktoren nicht vollständig identische Wirkungen, daher bleibt die Substantia nigra von Männern und Frauen unterschiedlich anfällig für Parkinson.

Die Wirkungen von Genen des Y-Chromosoms kann man auch über einen Vergleich der Merkmale von männlichen Mäusen messen, die mit Ausnahme unterschiedlicher Y-Chromosomen genetisch identisch sind. Viele Inzuchtstämme von Mäusen sind zum Zweck genetischer Untersuchungen gezüchtet worden. Diese Stämme sollen für jeden Locus auf dem Genom homozygot sein, obwohl die Allele auf verschiedenen Loci sich von Stamm zu Stamm unterscheiden. Männliche Mäuse des Stammes DBA/1 sind wesentlich aggressiver als Männchen des C57BL/10-Stammes. In einem Experiment wurde das Y-Chromosom aus dem C57BL/10-Strang auf den DBA/1-Stamm übertragen, indem man C57BL/10-Männchen mit DBA/1-Weibchen verpaarte und die Söhne in vielen Folgegenerationen wieder mit DBA/1-Weibchen verpaarte. Auf diese Weise entsprachen die X- und autosomalen Gene des Nachwuchses schließlich dem DBA/1-Stamm, das Y-Chromosom stammte aber immer noch vom C57BL/10-Stamm.

Wenn man diese Männchen nun mit normalen DBA/1-Männchen vergleicht, ist dies genau genommen ein Vergleich männlicher Mäuse, die bis auf ihr Y-Chromosom genetisch identisch sind. Diese zwei Typen von Mäusen zeigten im Labor große Unterschiede im Aggressionsniveau, so dass die unterschiedlichen Allele auf den zwei Typen

von Y-Chromosomen offensichtlich unterschiedliche Wirkungen auf die Aggressivität der Mäuse ausüben (Maxson et al. 1989). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die unterschiedlichen Y-Allele zu dauerhaften Unterschieden im Testosteronspiegel der beiden Mäusetypen führen, die dann wiederum das Aggressionsniveau beeinflussen. Eine weitere Möglichkeit lautet, dass Allele auf den beiden Y-Chromosomen in denjenigen Schaltkreisen im Gehirn, die der Aggressionskontrolle dienen, unterschiedlich exprimiert werden. Die Y-Gene, die an Aggression beteiligt sind, wurden bislang noch nicht identifiziert, es ist auch nicht bekannt, wo im Körper sie ihre Wirkung entfalten.

Andere Mäusestämme ermöglichen eine Einschätzung von Unterschieden zwischen XX- und XY-Zellen (Arnold u. Burgoyne 2004). Bei diesen Mäusen wird Sry vom Y-Chromosom entfernt, es resultiert ein Y<sup>-</sup>-Chromosom. Wegen des fehlenden Sry besitzen XY<sup>-</sup>-Tiere Ovarien und werden als weiblich bezeichnet. Bei einzelnen Tieren wird eine transgene Kopie von Sry ins Genom eingebracht, ein Ersatz für das fehlende Sry auf dem Y-Chromosom, welches zur Entwicklung von Testes führt. Diese Mäuse, als XY<sup>-</sup>Sry bezeichnet, sind voll funktionsfähige Männchen. Der wichtige Unterschied ist, dass sich das Sry-Gen nunmehr auf einem Autosom und nicht auf dem Y-Chromosom befindet, so dass es unabhängig vom Y-Chromosom auf den Nachwuchs dieses Männchens übertragen wird. Die Verpaarung von XY<sup>-</sup>Sry-Männchen mit normalen XX-Weibchen erzeugt vier Typen von Nachkommen: XY<sup>-</sup>Sry-Männchen, XXSry-Männchen, XY<sup>-</sup>-Weibchen und XX-Weibchen. Indem man die Merkmale von Mäusen mit demselben Gonadentyp, aber mit unterschiedlichen Chromosomen vergleicht, kann man die Wirkungen von XX- bzw. XY<sup>-</sup>-Chromosomen auf die Körperzellen beurteilen (auf verschiedene Merkmale, auch auf Gehirn und Verhalten). Man kann beispielsweise XX- und XY<sup>-</sup>-gonadale Männchen vergleichen (XY<sup>-</sup>Sry und XXSry), oder XX- und XY<sup>-</sup>-gonadale Weibchen. Wenn sich XX- und XY<sup>-</sup>-Mäuse unterscheiden, kann diese Diskrepanz auf die Unterschiede zwischen den X- und Y-Genen zurückgeführt werden.

Gehirn, Verhalten und andere Merkmale wurden bei diesen Mäusen verglichen. XY-Mäuse

haben ein maskulineres Expressionsmuster von Vasopressin im lateralen Septum, zeigen mehr Aggressionsverhalten und weniger Elternverhalten als XX-Mäuse mit demselben Gonadentyp (De Vries et al. 2002; Gatewood et al. 2006). Diese Unterschiede zwischen XX- und XY<sup>2</sup>-Zellen traten zwischen Tieren auf, die im Erwachsenenalter identische Testosteronmengen erhielten, so dass die Unterschiede zwischen ihnen nicht auf ein unterschiedliches Niveau von Gonadenhormonen zum Testzeitpunkt zurückzuführen sind. Es ist auch unwahrscheinlich, dass die Gruppenunterschiede global unterschiedliche Testosteronniveaus in früheren Lebensphasen spiegeln, da der XX-vs. XY<sup>2</sup>-Effekt bei beiden Geschlechtern gefunden wurde (d. h. gleichermaßen bei Mäusen, die als Fötus oder Neugeborenes ein hohes Testosteronniveau besaßen wie auch bei Mäusen mit für Weibchen typischem, niedrigem Niveau). Viele der XX- und XY<sup>2</sup>-Mäuse zeigten auch keine Unterschiede in zahlreichen anderen Merkmalen, die als empfindliche Barometer für die organisierenden Wirkungen von Testosteron gelten. XY<sup>2</sup>-Mäuse beider Geschlechter unterschieden sich von XX-Mäusen auch in ihrer Immunreaktion, ein Unterschied, der sich wahrscheinlich nicht durch Gruppenunter-

schiede bei den Gonadenhormonen erklären lässt (Palaszynski et al. 2005).

In einer anderen Untersuchung wurden die kognitiven Fähigkeiten zweier Typen von XO-Mäusen verglichen. Bei XO-Mäusen handelt es sich um ungewöhnliche Tiere, die weiblich sind, aber nur ein X-Chromosom besitzen (Dawies et al. 2006). Diese Mäuse erhielten ihr X-Chromosom entweder vom Vater (XpO) oder von der Mutter (XmO). Die adulten Mäuse wurden trainiert, ihr Futter in einem bestimmten Arm eines Labyrinths zu finden, danach wurde die Aufgabe abgeändert, d. h. das Futter nun in einem anderen Arm angeboten, in dem vorher kein Futter zu finden war. XmO-Mäuse taten sich beim Lernen diese Umkehrlernaufgabe schwerer als XpO- oder normale XX-Mäuse. Die Resultate zeigen, dass der elterliche Ursprung der X-Gene einen Einfluss auf Gehirnfunktionen hat. Eine Möglichkeit besteht darin, dass XY-Männchen, die ihre X-Gene normalerweise nur von der Mutter erhalten, eine andere Gehirnorganisation als weibliche Tiere aufweisen, weil XX-Weibchen sowohl die väterliche wie mütterliche genomische Prägungsvariante besitzen. Die Auswirkungen der genomischen Prägung des X-Chromosoms auf Geschlechtsunterschiede müssen noch ausführlicher untersucht werden.

### Fazit

Alle Geschlechtsunterschiede entstehen aus den unterschiedlichen Wirkungen von X- und Y-Genen. Viele Geschlechtsunterschiede resultieren aus der Wirkung des Gens Sry, das bei XY-männlichen Tieren die Entwicklung von Hoden auslöst. Mit diesem Ereignis werden lebenslang wirksame geschlechtsspezifische Sekretionsmuster der Gonadenhormone in Gang gesetzt, die zum einen eine unterschiedliche Organisation der Gehirne von männlichen und weiblichen Lebewesen während des Fötalstadiums, und zum anderen unterschiedliche Funktionen der Gehirne im späteren Leben verursachen, weil sie während der gesamten Lebenszeit unterschiedlichen Dosen von Gonadenhormonen ausgesetzt sind. Aber auch abgesehen von Hormonwirkungen sind XX- und XY-Gehirnzellen nicht äquivalent. Aktuelle Forschungsarbeiten zeigen bereits

einige Unterschiede zwischen XX- und XY-Gehirnen, aber es gibt immer noch sehr viel zu entdecken. Ein wichtiges Ziel ist nun, diejenigen X- und Y-Gene zu identifizieren, die Geschlechtsunterschiede im Gehirn verursachen, und darüber hinaus ihren Wirkort im Gehirn und ihre genaue Wirkungsweise herauszufinden.

Geschlechtsunterschiede haben sich entwickelt, weil männliche und weibliche Lebewesen bei der Fortpflanzung und im dazugehörigen Sozialverhalten unterschiedliche Rollen einnehmen und daher unterschiedliche Gehirnstrukturen benötigen, um ihre jeweiligen Rollen zu spielen. Wahrscheinlich gibt es aber auch einige Geschlechtsunterschiede, die keine funktionellen Vorteile bieten, sondern lediglich Nebenwirkungen anderer Geschlechtsunterschiede darstellen, die aufgrund ihrer Vorteile selektiert wurden.



## Danksagung

---

Dank an Geert de Vries und Roger Gorski für die Überlassung der Abbildungen.

## Literatur

---

- Agate RJ, Grisham W, Wade J, Mann S, Wingfield J, Schanen C et al. (2003) Neural not gonadal origin of brain sex differences in a gynandromorphic finch. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100:4873–4878
- Armstrong JF, Kaufman MH, Harrison DJ, Clarke AR (1995) High-frequency developmental abnormalities in p53-deficient mice. *Current Biology* 5:931–936
- Arnold AP, Burgoyne PS (2004) Are XX and XY brain cells intrinsically different? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 15:6–11
- Arnold AP, Gorski RA (1994) Gonadal steroid induction of structural sex differences in the CNS. *Annu Rev Neurosci* 7:413–442
- Arnold AP, Schlinger BA (1993) Sexual differentiation of brain and behavior: the zebra finch is not Just a flying rat. *Brain Behav Evol* 42:231–241
- Arnold AP (1975) The effects of castration and androgen replacement on song, courtship, and aggression in zebra finches (*Poephila guttata*). *J Exp Zool* 191:309–326
- Arnold AP (1980) Sexual differences in the brain. *Am Sci* 68:165–173
- Arnold LE (1996) Sex differences in ADHD: Conference summary. *J Abnorm Child Psychol* 24:555–569
- Arnold AP (1997) Sexual differentiation of the Zebra Finch song system: Positive evidence, negative evidence, null hypotheses, and a paradigm shift. *J Neurobiol* 33:572–584
- Bartolomei MS, Tilghman SM (1997) Genomic imprinting in mammals. *Annu Rev Genet* 31:493–525
- Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E et al. (2005) Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinol* 146:1650–1673
- Breedlove SM, Arnold AP (1980) Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord. *Science* 210:564–566
- Breedlove SM, Arnold AP (1983) Hormonal control of a developing neuromuscular system: I. Complete demasculinization of the male rat spinal nucleus of the bulbocavernosus using the antiandrogen flutamide. *J Neurosci* 3:417–423
- Carrel L, Willard HF (2005) X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434:400–404
- Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP (2004) Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25:273–279
- Carruth LL, Reisert I, Arnold AP (2002) Sex chromosome genes directly affect brain sexual differentiation. *Nat Neurosci* 5:933–934
- Chen XQ, Agate RJ, Itoh Y, Arnold AP (2005) Sexually dimorphic expression of *trkB*, a Z-linked gene, in early posthatch zebra finch brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7730–7735
- Cooper DW (1993) The evolution of sex determination, sex chromosome dimorphism, and X-inactivation in therian mammals: A comparison of metatherians (marsupials) and eutherians (placentals). In: Reed KC, Graves JAM (eds) *Sex chromosomes and sex determining genes*. Harwood Academic Publishers, pp. 183–200
- Davies W, Isles AR, Burgoyne PS, Wilkinson LS (2006) X-linked imprinting: effects on brain and behaviour. *BioEssays* 28:35–44
- De Vries GJ, Panzica GC (2006) Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: Different mechanisms, similar endpoints. *Neurosci* 138:947–955
- De Vries GJ, Simerly RB (2002) Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT (eds) *Hormones, brain, and behavior*. Academic Press, San Diego, pp. 137–191
- De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, Yang LY, Scordalakes EM, Auger CJ et al. (2002) A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci* 22:9005–9014
- Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E (2003) Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 118:82–90
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S et al. (2006) Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 16:415–420
- Dittrich F, Feng Y, Metzendorf R, Gahr M (1999) Estrogen-inducible, sex-specific expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in a forebrain song control nucleus of the juvenile zebra finch. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96:7986–7991
- Eastwood JA, Doering LV (2005) Gender differences in coronary artery disease. *J Cardiovasc Nurs* 20:340–351
- Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE et al. (2002) Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 55:25–31
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH (1959) A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1:711–713
- Forger NG, Hodges LL, Roberts SL, Breedlove SM (1992) Regulation of motoneuron death in the spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J Neurobiol* 23:1192–1203
- Gahr M, Metzendorf R (1999) The sexually dimorphic expression of androgen receptors in the song nucleus hyperstriatalis ventrale pars caudale of the zebra finch develops independently of gonadal steroids. *J Neurosci* 19:2628–2636
- Gatewood JD, Wills A, Shetty S, Xu J, Arnold AP, Burgoyne PS et al. (2006) Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice. *J Neurosci* 26:2335–2342
- Goodfellow PN, Lovell-Badge R (1993) SRY and sex determination in mammals. *Annu Rev Genet* 27:71–92
- Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res* 148:333–346

- Goy RW, McEwen BS (1980) Sexual differentiation of the brain. MIT Press, Cambridge 1980
- Gurney ME, Konishi M (1980) Hormone-induced sexual differentiation of brain and behavior in zebra finches. *Science* 208:1380–1382
- Holloway CC, Clayton DF (2001) Estrogen synthesis in the male brain triggers development of the avian song control pathway *in vitro*. *Nature Neuroscience* 4:1–7
- Hughes RL, Pearce A, Cooper DW, Joss JMP, Johnston PG, Jones MK (1993) The genetic basis of marsupial gonadogenesis and sexual phenotype. In: Reed KC, Graves JAM (eds) Sex chromosomes and sex determining genes. Harwood Academic Publishers, pp. 17–48
- Immelmann K (1969) Song development in the zebra finch and other estrilid finches. In Hinde RE (ed) Bird vocalizations. University Press, Cambridge, pp. 61–74
- Jacobs EC, Grisham W, Arnold AP (1995) Lack of a synergistic effect between estradiol and dihydrotestosterone in the masculinization of the zebra finch song system. *J Neurobiol* 27:513–519
- Jacobs PA, Strong JA (1959) A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183:302–303
- Jost A (1947) Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 36:271–315
- Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP (1973) Studies on sex differentiation in mammals. *Rec Prog Horm Res* 29:1–41
- Juraska JM (1991) Sex differences in »cognitive« regions of the rat brain. *Psychoneuroendocrinol* 16:105–119
- Keller K, Tandler J (1916) Über des Verhalten der Eihäute bei der Zwillingsträchtigkeit des Rindes. Untersuchungen über die Entstehungsursache der geschlechtlichen Unterentwicklung von weiblichen Zwillingssäubern, welche neben einem männlichen Kalbe zur Entwicklung gelangen. *Wien Tierärztliche Wehnschrift* 3:513
- Kim YH, Perlman WR, Arnold AP (2004) Expression of androgen receptor mRNA in zebra finch song system: Developmental regulation by estrogen. *J Comp Neurol* 469:535–547
- Lillie FR (1916) The theory of the freemartin. *Science* 43:611–613
- Lillie FR (1917) The freemartin: a study of the action of sex hormones in the fetal life of cattle. *J Exp Zool* 23:371–452
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H et al. (2004) Gender differences in cortical complexity. *Nat Neurosci* 7:799–800
- MacLusky NJ, Naftolin F (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211:1294–1303
- Maxson SC, Didier-Erickson A, Ogawa S (1989) The Y-chromosome, social signals, and offense in mice. *Behav Neural Biol* 52:251–259
- Mogil JS, Chanda ML (2005) The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 117:1–5
- Nguyen DK, Disteché CM (2006) Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet* 38:47–53
- Nottebohm F, Arnold AP (1976) Sexual dimorphism in vocal control areas of the song bird brain. *Science* 194:211–213
- Nunez JL, Sodhi J, Juraska JM (2002) Ovarian hormones after postnatal day 20 reduce neuron number in the rat primary visual cortex. *J Neurobiol* 52:312–321
- Palaszynski KM, Smith DL, Kamrava S, Burgoyne PS, Arnold AP, Voskuhl RR (2005) A Yin-Yang effect between sex chromosome complement and sex hormones on the immune response. *Endocrinol* 146:3280–3285
- Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 38:1091–1093
- Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC (1959) Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinol* 65:369–382
- Raisman G, Field PM (1973) Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res* 54:1–29
- Raisman G, Field PM (1971) Sexual dimorphism in the preoptic area of the rat. *Science* 173:731–733
- Renfree MB, Short RV (1988) Sex determination in marsupials: evidence for a marsupial-eutherian dichotomy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 322:41–53
- Sah VP, Attardi LD, Mulligan GJ, Williams BO, Bronson RT, Jacks T (1995) A subset of p53-deficient embryos exhibit exencephaly. *Nature Genetics* 10:175–180
- Seller MJ (1995) Sex, neural tube defects, and multisite closure of the human neural tube. *Am J Med Genet* 58:332–336
- Sharman GB (1990) The chromosomal basis of sex differentiation in marsupials. *Australian Journal of Zoology* 37:451–466
- Sisk CL, Schulz KM, Zehr JL (2003) Puberty: A finishing school for male social behavior. *Steroids and the Nervous System* 1007:189–198
- Sturtevant AH (1965) A history of genetics. Harper & Row, New York
- Wade J, Arnold AP (1996) Functional testicular tissue does not masculinize development of the zebra finch song system. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5264–5268
- Wade J, Arnold AP (2004) Sexual differentiation of the zebra finch song system. *Behavioral neurobiology of birdsong*. *Ann NY Acad Sci* 1016:540–559
- Watson CM, Johnston PG, Rodger KA, McKenzie LM, O'Neill RJW, Cooper DW (1997) SRY and karyotypic status of one abnormal and two intersexual marsupials. *Reprod Fertil Dev* 9:233–241
- Welshons WJ, Russell LB (1959) The Y chromosome as the bearer of male determining factors in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 45:560–566
- Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA (1999) A gender gap in autoimmunity. *Science* 283:1277–1278
- Yang X, Schadt EE, Wang S, Ingram-Drake L, Arnold AP, Drake TA et al. (2005) Thousands of sex differences in transcript levels in mouse somatic tissues relevant to common diseases. submitted

# Zelluläre Mechanismen steroidinduzierter Geschlechtsunterschiede im Gehirn

*Margaret M. McCarthy*

- 3.1 Einführung – 42**
- 3.2 Überblick – 44**
- 3.3 Sexualverhalten von Nagern als heuristisches Modell – 45**
- 3.4 Fortschritte in der Erforschung von Geschlechtsunterschieden – 48**
  - 3.4.1 Die üblichen Verdächtigen – 48
  - 3.4.2 Prostaglandine – 48
  - 3.4.3 Mögliche Wirkungen von GABA – 49
  - 3.4.4 Bedeutung von Glutamat – 53
- 3.5 Wissenslücken – 54**
  - 3.5.1 Aufbau von Netzwerken – 54
  - 3.5.2 Regionale Spezifität – 55
  - 3.5.3 Feminisierung – 56
- 3.6 Nicht fortpflanzungsbezogene Geschlechtsunterschiede – 57**
  - 3.6.1 Art der Unterschiede – 57
  - 3.6.2 Ausbildung der Unterschiede – 58
- Literatur – 59**



Geschlechtsunterschiede lassen sich im Gehirn auf mehreren Ebenen definieren. Da gibt es die Größe auf der Makroebene, wie beispielsweise die Dicke des Kortex, und die Größe auf der Mikroebene, wie das Volumen des sexuell dimorphen Nukleus. Daneben kann man die Form auf der Makroebene, wie beim Splenium des Corpus callosum, und auf der Mikroebene, wie bei der Form von Astrozyten im Nucleus arcuatus, unterscheiden. Darüber hinaus gibt es chemische und/oder physiologische Geschlechtsunterschiede, die schwieriger zu untersuchen und aus verschiedenen Gründen schwerer zu verstehen sind. Nun, da viele Geschlechtsunterschiede im Gehirn charakterisiert und katalogisiert worden sind, muss unser Ziel sein, herauszufinden, wie sich diese Geschlechtsunterschiede herausbilden und worin ihre Funktion besteht.

### 3.1 Einführung

Die erste Variable, die von Artgenossen wahrgenommen wird, ist normalerweise das Geschlecht, männlich oder weiblich. Körpermerkmale oder Verhalten zeugen von der Geschlechtsidentität und ermöglichen eine schnelle und einfache Identifikation. Evolutionär betrachtet bringt es keinerlei Vorteile, sein Geschlecht zu verbergen. Dennoch muss man in einer Diskussion über Geschlechtsunterschiede im Gehirn vorgefasste Meinungen, Vorurteile und politische Aspekte außer Acht lassen. Die Diskussion lässt sich am besten anhand von drei Fragen gliedern:

- Was sind Geschlechtsunterschiede im Gehirn?
- Wie entwickeln sie sich?
- Haben sie eine Bedeutung? Oder mit anderen Worten: Worin besteht die Funktion spezifischer Geschlechtsunterschiede?

Die Antwort auf die erste Frage »Was sind Geschlechtsunterschiede im Gehirn?« erscheint auf den ersten Blick so offensichtlich, dass die Frage eigentlich unnötig zu sein scheint; auf den zweiten Blick offenbart sich allerdings eine Vielschichtigkeit, die nicht unmittelbar ins Auge fällt. Manche Geschlechtsunterschiede sind stabil, werden während einer perinatalen sensiblen Periode dauerhaft etabliert und sind unmittelbar mit geschlechtsspezifischen (normalerweise fortpflanzungsbezogenen) Funktionen verknüpft. Beispiele hierfür

sind das Volumen des sexuell dimorphen Nukleus (SDN), die Dichte der exzitatorischen Synapsen auf den dendritischen Spines im Hypothalamus oder die Kontrolle der LH-Ausschüttung durch den Hypophysenvorderlappen.

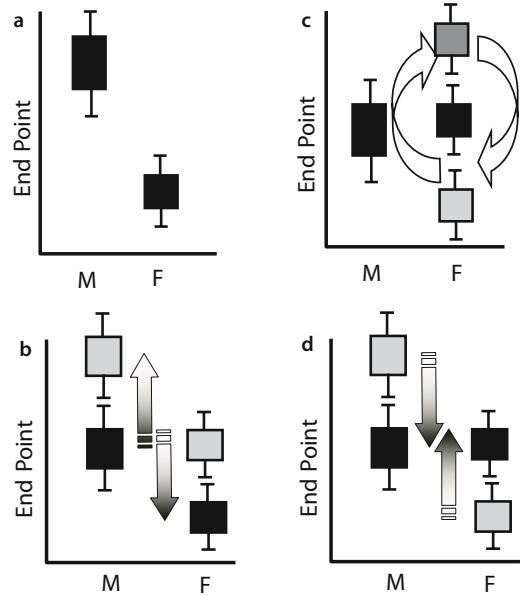
All diese Beispiele beziehen sich auf Gehirnregionen, die eine zentrale Rolle für die Fortpflanzung spielen (Simerly 2002). Allerdings gilt dies nicht unbedingt für die Mehrzahl der Geschlechtsunterschiede im Gehirn. Viele Geschlechtsunterschiede im Gehirn sind, insbesondere beim Menschen, relativ klein, Belege für funktionelle Unterschiede bestenfalls fragwürdig (McCarthy u. Konkle 2005; Spelke 2005). Andere sog. Geschlechtsunterschiede beschreiben eigentlich Phänomene, die beim Erwachsenen (insbesondere beim weiblichen Erwachsenen) Plastizität infolge Veränderungen des Hormonspiegels zeigen und dabei eine Varianz aufweisen, die den Mittelwert des anderen Geschlechts (normalerweise des männlichen) einschließt. Da ein Geschlecht Veränderungen des Hormonstatus zeigt, während das andere dies nicht tut, liegt hier zwar ein Geschlechtsunterschied vor, tatsächlich resultiert dieser aber aus dem hormonellen Milieu im Erwachsenen. Dieses Prinzip wurde bislang noch nicht unmittelbar mit der Untersuchung von Geschlechtsunterschieden in Verbindung gebracht, daher gibt es nur wenige direkte Vergleiche erwachsener männlicher und weiblicher Lebewesen im Zusammenhang mit einem Geschlechtsunterschied. Beispiele hierfür sind

## 3.1 · Einführung

die Schwelle zur Auslösung von Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippokampus und die Anfälligkeit für Suchtdrogen.

Eine andere Form von Geschlechtsunterschieden besteht in unterschiedlichen Reaktionen männlicher und weiblicher Lebewesen auf einen salienten Stimulus, beispielsweise Stress, trotz gleichen Ausgangsbedingungen (Shors et al. 2001). In diesen Fällen bleibt der Geschlechtsunterschied unter normalen Umständen verborgen, daher ist es möglich, dass es viele weitere, noch unentdeckte Geschlechtsunterschiede dieses Typs gibt. Bei einem weiteren Typus von Geschlechtsunterschieden sind unterschiedliche Strategien zur Erreichung desselben funktionellen Resultats implementiert. Ein Geschlechtsunterschied bei Wühlmäusen betrifft beispielsweise das Elternverhalten: bei männlichen Tieren wird Elternverhalten durch die Vasopressininnervation des Vorderhirns gefördert, dasselbe Verhalten wird bei weiblichen Tieren durch ein anderes neurales Substrat kontrolliert (DeVries 2004). Dieses für Geschlechtsunterschiede wichtige Prinzip wird in der allgemeinen Tendenz, den Geschlechtern eher Divergenz als Konvergenz zu unterstellen, allzu oft übersehen. Die verschiedenen Typen von Geschlechtsunterschieden sind schematisch in **Abb. 3.1** dargestellt.

Aber zurück zu der Frage, was ein Geschlechtsunterschied ist. Grundsätzlich kann man zwischen anatomischen und physiologischen Geschlechtsunterschieden differenzieren. Bei **anatomischen Geschlechtsunterschieden** sind zwei Parameter von Bedeutung: Größe und Form. Genauer gesagt: man findet Geschlechtsunterschiede im Volumen bestimmter Gehirnregionen wie dem Zerebellum, oder in Subnuclei wie dem sexuell dimorphen Nucleus (SDN) im präoptischen Areal. Außerdem existieren Unterschiede in der Größe und der Form von Projektionen. Hier sind die großen Stränge weißer Substanz wie das Corpus callosum (Driesen u. Raz 1995; Bishop u. Wahlsten 1996; Moffat et al. 1997) am besten untersucht – allerdings mit uneinheitlichen Resultaten. Eine direkte Projektion zwischen zwei Kernen im präoptischen Areal ist in männlichen Lebewesen 10-mal größer, sie ist unmittelbar für die Kontrolle der LH-Sekretion relevant (Hutton et al 1998) und stellt ein Beispiel für einen stabilen Geschlechtsunterschied dar.



**Abb. 3.1a-d.** Varianten von Geschlechtsunterschieden im Gehirn. Es gibt verschiedene Formen von Geschlechtsunterschieden im Gehirn. In einem Schema, in dem die Kästchen den theoretischen Bereich und die Linien die theoretische Varianz darstellen, werden mindestens vier dieser Varianten illustriert. **a** Viele morphometrische Unterschiede (d. h. ein Geschlecht besitzt eine größere oder anders geformte Gehirnstruktur als das andere) sind robust und überlappen nicht. Dies gilt auch für fortpflanzungsbezogene Verhaltensweisen und einige neurochemische Geschlechtsunterschiede. **b** Alternativ gilt für einige Geschlechtsunterschiede, dass im adulten Stadium der Mittelwert einer bestimmten Reaktion in einigen Phasen des weiblichen Reproduktionszyklus identisch ist, in anderen hingegen nicht. Mit anderen Worten: das männliche Lebewesen besitzt eine konstante Reaktion, während die Reaktion des weiblichen Lebewesens sich zusammen mit dessen endokrinem Status verändert. Dieses Phänomen kann für morphometrische und physiologische Veränderungen innerhalb des Östruszyklus, wie die LTP-Schwelle oder die Dichte dendritischer Spines auf Pyramidalneuronen im Hippokampus gelten, aber auch für komplexe Verhaltensweisen wie Aggression, die in einem jungfräulichen Weibchen und einem säugenden Muttertier sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Eine dritte Form (c) ist schwieriger zu erkennen, da die Geschlechter sich – bei identischem Ausgangspunkt – in der Reaktion auf einen Stimulus wie Stress unterscheiden. Dieses Prinzip wurde für Veränderungen in der dendritischen Morphologie von Hippokampalneuronen festgestellt, existiert möglicherweise aber in größerem Umfang als bisher festgestellt. Zuletzt (d) gibt es einige Fälle, in denen sich die Morphometrie oder Neurochemie einer bestimmten Gehirnregion im männlichen und weiblichen Gehirn unterscheidet, das funktionelle Resultat aber dasselbe ist. Beispielsweise sorgen in einigen Spezies beide Eltern für den Nachwuchs, wobei das Elternverhalten aber von unterschiedlichen Gehirnregionen und neuronalen Schaltkreisen gesteuert werden kann

Auf mikroskopischer Ebene findet man deutliche Geschlechtsunterschiede in der Form von Neuronen und Glia. **Neuronen** im präoptischen Areal und im Hypothalamus haben im männlichen Gehirn im Vergleich zum weiblichen häufig zwei- bis dreimal mehr Synapsen auf dendritischen Spines, oder auch vielfältigere Verzweigungen. Es gibt weiterhin Regionen, in denen Astrozyten, ein spezieller Typ von Gliazellen, im männlichen Gehirn im Vergleich zum weiblichen zahlreichere und damit sternförmige Verzweigungen aufweisen (Mong et al. 1996; Amateau u. McCarthy 2002b). Funktionell stellen solche Geschlechtsunterschiede spezifische neurale Netzwerke zur Kontrolle des Fortpflanzungsverhaltens dar.

**Physiologische Geschlechtsunterschiede** im Gehirn werden weitaus seltener untersucht als anatomische, da die Anatomie methodisch besser zugänglich ist. Auf der Ebene des Organismus besteht der wichtigste physiologische Geschlechtsunterschied in der Regulation der **LH-Sekretion** über den Hypophysenvorderlappen: zyklisch versus pulsierend, dieser Unterschied ist eine Funktion des Gehirns. Die Neurone, die die LH-Sekretion regulieren, sind gut erforscht, es handelt sich um sog. LHRH-Neurone, die das Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon synthetisieren und in die Eminentia mediana ausschütten. Von dort aus transportiert das portale Gefäßsystem den Releasing-Faktor zu den gonadotropen Zielzellen. Hauptsächlich über Afferenzen erhalten die LHRH-Neurone durch gonadale Steroide ein negatives Feedback. Auf diese Weise wird im männlichen Gehirn der LH-Spiegel relativ konstant gehalten. Im weiblichen Gehirn jedoch folgt auf eine Phase negativer Feedback-Regulation der LH-Ausschüttung eine Phase positiven Feedbacks, in der ein Anstieg von Östradiol zu gesteigerter LH-Ausschüttung führt, die für die Ovulation notwendig ist. Diese Variabilität besitzt das männliche Gehirn nicht. Der Mechanismus, über den Östradiol zwei verschiedene Wirkungen auf die LH-Ausschüttung ausübt, nämlich negatives und positives Feedback, ist trotz 30-jähriger intensiver Forschung noch nicht bekannt. Daher wissen wir auch nicht, warum das männliche Gehirn diese Fähigkeit nicht besitzt.

Ein alternativer Zugang zur Analyse physiologischer Phänomene ist die **Neurochemie**. Wie hoch ist das Niveau bestimmter Neurotransmitter

oder Neuromodulatoren? Wie sieht der Phänotyp bestimmter Zellen aus? Wie verhält es sich mit der Dichte und Bindungsaffinität bestimmter Rezeptoren? usw. Zu derartigen Parametern gibt es viele Einzelresultate, die allerdings im Allgemeinen deskriptiv bleiben und keine Beschreibung von Ursache und Wirkung geben. Zuletzt kann man die Physiologie der Einzelzelle betrachten. Gibt es Geschlechtsunterschiede im Ruhemembranpotenzial? Im Basisniveau von Kalzium? In der Menge oder der Aktivität bestimmter Kanäle und Ionenpumpen? Geschlechtsunterschiede auf dieser Ebene wurde bislang kaum beachtet.

### 3.2 Überblick

Bei der Entwicklung der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns wirken während einer perinatalen sensiblen Periode gonadale Steroide auf das undifferenzierte neurale Substrat ein und verändern es dauerhaft, wodurch letztlich der Phänotyp des Gehirns dem der Gonaden entspricht. Aktuelle Untersuchungen zu Beiträgen des chromosomalen Geschlechts zum Phänotyp des Gehirns haben die zentrale Bedeutung von Steroiden hinsichtlich fortpflanzungsbezogener Aspekte bestätigt, zeigen aber auch wichtige genetische Einflüsse auf nicht fortpflanzungsbezogene Aspekte (Arnold et al. 2003; Arnold et al. 2004). Bei der Ratte schütten die fötalen männlichen Gonaden Testosteron aus, mit einem Maximum am 18. Embryonaltag, aber auch weiterhin während der Geburt und den ersten Lebenstagen (Weisz u. Ward 1980). Zentral für den Differenzierungsprozess ist dabei die in den Neuronen stattfindende Umwandlung von Testosteron in Östradiol. Die meisten sexuell dimorphen Gehirnregionen enthalten große Mengen von Aromatase Zytochrom P450 (CYP19), dem für die Umwandlung von Testosteron in Östradiol verantwortlichen Enzym, und weisen eine hohe Dichte an Östrogen-Rezeptoren auf (Pfaff u. Keiner 1973; Roselli et al. 1984; Roselli u. Resko 1993; Maclusky et al. 1994; DonCarlos et al. 1995; DonCarlos 1996). Mütterliche Östrogene werden im peripheren Blutkreislauf des Fötus durch Alpha-Fetoprotein sequestriert, ein steroidbindendes Glykoprotein, das nur sehr geringe Affinität für Androgene besitzt, wodurch

das testikuläre Testosteron ungehindert die fötalen Zielgewebe einschließlich des Gehirns erreichen und beeinflussen kann. Wenn die Funktion von Alpha-Fetoprotein während der perinatalen sensiblen Periode gestört ist, zeigt die gesamte Nachkommenschaft einen maskulinen Verhaltensphänotyp (Bakker et al. 2006).

Eine Behandlung mit Testosteron, nicht jedoch mit dem nicht-aromatisierbaren Androgen Dihydrotestosteron (DHT), ahmt viele der trophischen Wirkungen von Östrogen nach und die normale Maskulinisierung des Gehirns wird nach Blockierung der Aromatase während der sensiblen Periode verhindert (McEwen et al. 1977; Vreeburg et al. 1977; Mong et al. 1999; Amateu u. McCarthy 2002a, b; Bakker et al. 2002b; Bakker et al. 2002a). Das Grundprinzip der Maskulinisierung des männlichen Gehirns durch lokale Umwandlung von Östradiol wird in der »Aromatisierungs-Hypothese« dargestellt. Diese Hypothese wurde erstmals im Jahre 1975 von Naftolin vorgestellt (Naftolin 1975) und später durch andere Forscher erweitert (McEwen et al. 1977; Vreeburg et al. 1977). Wir wissen jedoch relativ wenig über die Mechanismen, mit deren Hilfe Östradiol seine maskulinisierende Wirkung auf das Gehirn entfaltet.

### 3.3 Sexualverhalten von Nagern als heuristisches Modell

Untersuchungen, die die mechanistische Grundlage von Geschlechtsunterschieden im Gehirn erforschen, nutzen ein robustes und zuverlässiges Modell: das Sexualverhalten der **Albino-Laborratte**. Ob eine adulte Ratte auf den sexuellen Annäherungsversuch einer anderen adulten Ratte mit einer männlichen Reaktion (Aufreiten, Intromission und Ejakulation) oder einer weiblichen Reaktion (Lordose) antwortet, hängt vollständig von zwei Variablen ab:

- dem hormonellen Milieu während eines perinatalen sensiblen Zeitfensters, das zu dem
- hormonellen Milieu des erwachsenen Tieres passen muss.

Dies ist die bekannte **Organisations/Aktivierungshypothese** der sexuellen Differenzierung, ein

Grundsatz, der vor beinahe 50 Jahren formuliert wurde (Phoenix et al. 1959). Damit ein Neugeborenes später männliches Verhalten zeigt, muss in der Neugeborenenphase ein kritischer Östradiolspiegel und im adulten Tier zusätzlich ein kritischer Testosteronspiegel vorherrschen. Damit ein Neugeborenes später weibliches Verhalten zeigt, darf ein solcher kritischer neuronaler Östradiolspiegel in der Neugeborenenphase NICHT vorhanden sein. Zusätzlich ist eine Sequenz von Östradiol (Schwellenwert) und Progesteron im adulten Tier erforderlich. Männliches Sexualverhalten ist opportunistisch und wird in Gegenwart eines empfängnisbereiten Weibchens sofort gezeigt. Weibliches Sexualverhalten ist physiologisch auf den Zeitraum um die Ovulation eingeschränkt.

#### Sexualverhalten und Erfahrung

Ein faszinierender Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Sexualverhalten, dessen Mechanismus aber noch ungeklärt ist, betrifft die Wirkungen von Erfahrung. Männliche Tiere verbessern ihr Verhalten durch Übung. Wenn Testosteron (durch eine Kastration) eliminiert wird, zeigen sie weiterhin sehr viel Kopulationsverhalten, das erst im Verlauf von Monaten allmählich erlischt. Im Gegensatz dazu machen es weibliche Tiere gleich beim ersten Mal und jedes folgende Mal richtig und zeigen Lordose erst dann, wenn die richtigen hormonellen Umstände gegeben sind. Wenn Steroide eliminiert werden, erlischt auch das entsprechende Verhalten. In Begriffen ultimativer Ursachen ausgedrückt, ist die adaptive Basis für diesen Unterschied offensichtlich. Weibliche Tiere haben keinerlei Nutzen, aber potenzielle Kosten bei Paarungen außerhalb des Zeitfensters der Empfängnisbereitschaft, wohingegen männliche Tiere ihre Fitness maximieren, wenn sie keine Gelegenheit zur Paarung auslassen. Proximat dagegen verweist diese Dichotomie in der Plastizität dieser beiden Verhaltensweisen auf distinkte und separate neuronale Schaltkreise, seien sie physikalisch oder lediglich funktional.

Aufgrund der oben beschriebenen Merkmale ist das am häufigsten untersuchte sexuell dimorphe

Verhalten Sex, und das am häufigsten verwendete Tiermodell die Labormaus. Außer den offensichtlichen Vorzügen eines Labornagetiers vor anderen Spezies wie Hunden oder Primaten gibt es weitere gute Gründe dafür, die Ratte anderen Nagern vorzuziehen. Ein Vorteil der Ratte ist, dass bei ihr die für Verhaltensdifferenzierung kritische Phase noch nach der Geburt andauert. Dies erleichtert die Manipulation und Beobachtung kritischer zellulärer Ereignisse zum Zeitpunkt ihres Auftretens. Ein zweiter Vorteil ist, dass die Verhaltensunterschiede zwischen den Geschlechtern bei einigen Rattenstämmen (insbesondere bei der Sprague-Dawley-Albinoratte) deutlich größer sind als bei anderen Stämmen oder Spezies, die im Labor verwendet werden. Männliche Tiere zeigen robustes Aufreitverhalten und Stoßbewegungen, empfängnisbereite weibliche Tiere zeigen sowohl werbendes Verhalten wie auch eine sexuell empfangsbereite Position, die man als Lordose bezeichnet. Männliches Verhalten lässt sich leicht anhand von Reaktionslatenz und -frequenz quantifizieren, während weibliches Verhalten als Quotient (Häufigkeit der Lordosereaktionen dividiert durch Häufigkeit des Auftretens) und Größe (Amplitude der Lordosehaltung) quantifiziert werden kann.

Am wichtigsten ist jedoch, dass unter normalen Bedingungen, d. h. dem angemessenen geschlechtstypischen Hormonstatus, männliche Tiere keinerlei Lordoseverhalten und weibliche Tiere keinerlei Aufreitverhalten auf andere Weibchen zeigen. Bei der Maus, einem ansonsten aufgrund der Einfachheit genetischer Manipulationen zunehmend beliebteren Labornagetier, ist dies anders. Weibliche Mäuse zeigen häufig Aufreitverhalten gegenüber anderen Weibchen und sogar Männchen, und auch Männchen zeigen Aufreitverhalten gegenüber anderen Männchen. Daher reflektiert das Aufreitverhalten bei Mäusen nicht notwendigerweise deren Geschlecht oder sexuelle Differenzierung. Dennoch hat der genetische Ansatz, für den Mäuse besonders geeignet sind, wichtige Einsichten in den Prozess sexueller Differenzierung geliefert, die wir sonst nicht gewonnen hätten.

Die zwei weiteren Nagetiermodelle, **Hamster** und **Meerschweinchen** (zoologisch kein Nager), liefern ebenfalls einzigartige Beiträge. Der Hamster hat eine ausnehmend kurze Gestationsphase

(nur 16 Tage). Weibliche Hamster verfügen per se nicht über eine Lordosereaktion, stattdessen nehmen sie eine starre Haltung ein, die das Interesse des männlichen Tieres weckt. Die Zeitdauer, während der das Weibchen diese Haltung beibehält, liefert quantitative Daten. Das Meerschweinchen hat eine relativ lange Gestationszeit und wirft frühreife Jungtiere. Da man im Nucleus arcuatus dieses Labortieres LHRH-Neuronen findet, ist das Meerschweinchen hinsichtlich der Regulation der Gonadotropinsekretion den Primaten ähnlicher als Ratte oder Maus. Die sensible Periode für die Geschlechtsdifferenzierung von LH-Sekretion und Verhalten liegt jedoch vollständig pränatal, wodurch Manipulation und experimentelle Beobachtung deutlich erschwert werden.

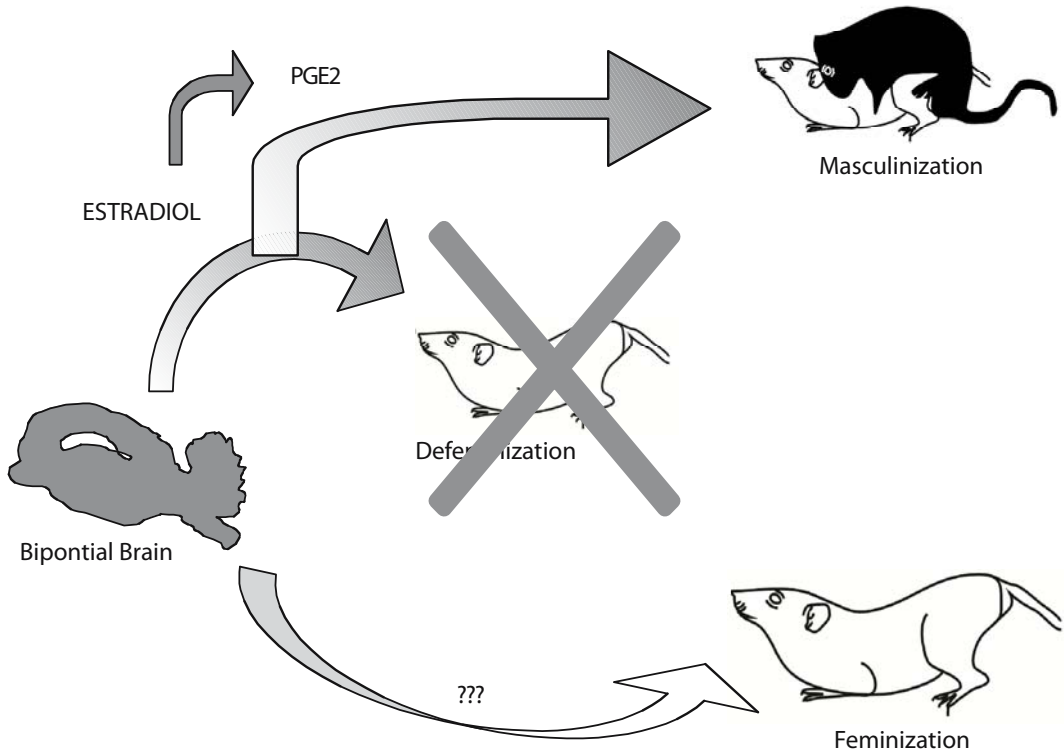
Zurück zum Sexualverhalten der Labormaus: Um dieses Verhalten vollständig zu verstehen, muss man drei unabhängige Prozesse betrachten – Maskulinisierung, Feminisierung und Defeminisierung (es gibt keine natürlich auftretende Demaskulinisierung):

- **Maskulinisierung** beschreibt einen aktiven Entwicklungsprozess, ausgelöst durch gonadale Steroide während der perinatalen sensiblen Periode, der das adulte Tier zu normalem männlichen Kopulationsverhalten befähigt.
- Zu **Feminisierung** kommt es, wenn Maskulinisierung ausbleibt, d. h. Feminisierung ist der vorgegebene Entwicklungsweg und führt dazu, dass das adulte Tier unter den geeigneten hormonellen Bedingungen Lordose zeigt.
- **Defeminisierung** ist von Maskulinisierung zu unterscheiden, obwohl sie normalerweise gemeinsam damit auftritt. Hierbei ist ein Prozess gemeint, durch den die Fähigkeit, weibliches Sexualverhalten zu zeigen, verloren geht.

Defeminisierung scheint ausschließlich der Wirkung von Östradiol zu unterliegen, wohingegen an Maskulinisierung sowohl Östrogene wie Androgene beteiligt sind (Whalen u. Edwards 1967; Vreeburg et al. 1977; Auger et al. 2002). Defeminisierung kann aber leicht durch Gabe von Östradiol in neugeborenen weiblichen Tieren induziert werden (Ani 1978; Simerly et al. 1985; Amateau u. McCarthy 2004; Todd et al. 2005). Eine Isoform des Östrogenrezeptors, ER- $\beta$ , könnte eine kritische



## 3.3 · Sexualverhalten von Nagern als heuristisches Modell



■ **Abb. 3.2.** Das Sexualverhalten der Ratte als Modellsystem. Es existieren drei unabhängige Mechanismen der geschlechtlichen Differenzierung des Rattengehirns: Maskulinisierung, Defeminisierung und Feminisierung. Maskulinisierung ist ein von Hormonen vermittelter Prozess, der ein neurales Substrat ausbildet, das das männliche Sexualverhalten im adulten Tier fördert. Aktuelle Belege verweisen darauf, dass ein östradiolinduzierter Anstieg von Prostaglandin PGE2 notwendig und hinreichend für die Maskulinisierung des präoptischen Arealis und des Sexualverhaltens ist. Ein paralleler Prozess,

Defeminisierung, führt zur Eliminierung oder Ausschaltung des neuralen Substrats, welches die Expression von weiblichem Sexualverhalten im adulten Tier fördert. Dieser Prozess wird ebenfalls durch Östradiol während einer perinatalen sensiblen Periode ausgelöst, der zelluläre Mechanismus ist jedoch unbekannt. Bei Fehlen von gonadalen Steroiden während der sensiblen Periode entwickelt sich in einem aktiven Prozess, der als Feminisierung bezeichnet wird, ein weibliches Gehirn. Über diesen Entwicklungsprozess ist so gut wie nichts bekannt

Rolle bei der Defeminisierung spielen (Kudawa et al. 2005). Daher gilt, dass dasselbe Steroidhormon, Östradiol, zwei verschiedene Prozesse vermittelt, Maskulinisierung und Defeminisierung (■ Abb. 3.2). Aber durch welche Mechanismen geschieht dies?

Für das Sexualverhalten des Menschen kann man aus diesen Entwicklungsprozessen bei der Ratte keine klar erkennbaren Schlussfolgerungen ziehen, und es wäre auch nicht sinnvoll, danach zu suchen. Mit einer klaren Definition von Maskulinisierung, Feminisierung und Defeminisierung bei

der Laborratte besitzen wir drei robuste Ausgangspunkte, um die mechanistische Grundlage für eine Differenzierung des Gehirns durch Steroide zu erforschen. Darin und in der Tatsache, dass sie neue Einsichten in die Wirkweise von Steroiden vermitteln, liegt ihr Wert. Um diese Befunde auf das menschliche Gehirn zu übertragen, ist mehr Wissen über die mechanistische Grundlage von Motivation und Ausführung menschlichen Sexualverhaltens notwendig. Im Gegensatz dazu besteht allerdings gegenwärtig übermäßiges Interesse an den Grundlagen sexueller Präferenzen.

### 3.4 Fortschritte in der Erforschung von Geschlechtsunterschieden

#### 3.4.1 Die üblichen Verdächtigen

Seit nunmehr beinahe 50 Jahren ist bekannt, dass gonadale Steroide das Gehirn während einer definierten sensiblen Zeitspanne der Entwicklung differenzieren. Seitdem sind vielfach Versuche unternommen worden, über die Steroide hinauszublicken, indem man nach den Mechanismen forschte, die die permanente organisatorischen Veränderungen im Gehirn herbeiführen. Frühe Studien konzentrierten sich auf Substanzen, die ich hier als die »üblichen Verdächtigen« bezeichnen möchte: **Neurotransmitter** galten als in Frage kommende Kandidaten, die durch Steroide moduliert werden und die Gehirnentwicklung verändern könnten. Die klassischen Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin wurden allesamt von verschiedenen Forschergruppen als die Vermittler steroidinduzierter Maskulinisierung des Gehirns vorgeschlagen. Tatsächlich entdeckte man Geschlechtsunterschiede in all diesen Systemen (Ani 1978; Simerly et al. 1985; Simerly 1998). Einige davon treten bereits sehr früh in der Entwicklung und möglicherweise schon vor dem Einfluss gonadaler Steroide auf (Reisert u. Pilgrim 1995). Stört man diese Systeme durch pränatalen Stress oder durch direkte Gabe von Agonisten oder Antagonisten, resultieren korrelative oder kausal verknüpfte Störungen der adulten Sexualfunktionen (Gonzalez u. Leret 1992; Hull et al. 1998). Solche Resultate werden oft als Indikatoren dafür angesehen, dass Serotonin, Dopamin oder Noradrenalin wesentliche Vermittler der steroidinduzierten sexuellen Differenzierung des Fortpflanzungsverhaltens seien.

Der Vermittler steroidinduzierter sexueller Differenzierung des Gehirns müsste jedoch in der Lage sein, diesen Prozess in der Abwesenheit von Steroiden zu induzieren. Mit anderen Worten: Wenn zu Östradiol aromatisiertes Testosteron das Niveau von Substanz X steigert, und Substanz X dann auf die Neuronen wirkt und einen maskulinen Phänotyp generiert, dann müsste die Gabe von Substanz X an weibliche Lebewesen während der sensitiven perinatalen Zeitspanne zu einem

maskulinen Phänotyp sowohl auf neuronaler wie auf Verhaltensstufe führen. Dies konnte jedoch mit keinem der klassischen Neurotransmitter jemals gezeigt werden. Die Administration von Serotonin-, Dopamin- oder Noradrenalinanaloga bei neugeborenen weiblichen Tieren löst keine Maskulinisierung aus. Aufgrund dieser Resultate ließ das Interesse an der mechanistischen Grundlage der Maskulinisierung stark nach.

#### 3.4.2 Prostaglandine

Ein überraschendes aktuelles Forschungsergebnis zeigt, weshalb vorausgegangene Versuche, bestimmte Neurotransmitter mit der Maskulinisierung des Gehirns in Zusammenhang zu bringen, gescheitert sind. Es zeigte sich, dass der Vermittler steroidinduzierter Maskulinisierung gar kein Neurotransmitter ist, sondern ein Prostaglandin. Dabei handelt es sich um **Prostaglandin E2** (PGE2), dessen Synthese in der präoptischen Region des Neugeborenen während der perinatalen sensiblen Phase durch Östradiol gefördert wird. Die Synthese von Prostanoiden beginnt mit der oxidativen Zyklisierung von Arachidonsäure durch Zyklooxygenase. Die induzierbare Isoform von Zyklooxygenase, COX-2, ist ein Immediate-early-Gen, das auf Stimuli wie Fieber, Verletzungen und auf Stimuli, die mit neuronaler Plastizität zusammenhängen, reagiert (Hoffmann 2000; Camu et al. 2003; Giovannini et al. 2003). Wir stellten fest, dass das Niveau von COX-2-mRNA und -Proteinen im präoptischen Areal (POA) neugeborener männlicher Tiere höher ist als bei weiblichen und durch Östradiol deutlich ansteigt, was wiederum zu einer signifikanten Steigerung der PGE2-Produktion führt.

Die Gabe von PGE2 an neugeborene weibliche Tiere hatte zwei bemerkenswerte und möglicherweise zusammenhängende Effekte: einen zwei- bis dreifachen Anstieg in der Anzahl dendritischer Spines (der Primärseite exzitatorischer glutamaterger Synapsen) im POA sowie die Induktion maskulinen Sexualverhaltens im adulten Tier. Im Gegensatz dazu führte eine temporäre Blockade der PGE2-Synthese durch den COX-Hemmer Indomethazin in neugeborenen männlichen Tieren zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl

von dendritischer Spines im POA bis auf ein Niveau, wie man es normalerweise im weiblichen Gehirn findet. Darüber hinaus zeigten sich im adulten Tier schwere Beeinträchtigungen des normalen männlichen Sexualverhaltens (Amateau u. McCarthy 2002a; Amateau u. McCarthy 2004). Die Wirkung von PGE2 auf dendritische Spines konnte mit dem AMPA-Rezeptorantagonisten NBQX blockiert werden, was darauf hinweist, dass die Wirkung der Prostanoiden über Glutamatausschüttung vermittelt wird. Synapsen auf dendritischen Spines sind zentrale Regler neuronaler Exzitabilität, so dass eine zwei- bis dreifache Anzahl dieser Spines erheblich mehr exzitatorischen Input in die Neuronen weiterleitet, wodurch sich deren Reaktionen auf afferente Stimulation stark verändern.

Neugeborene weibliche Tiere, die mit PGE2 behandelt werden, zeigen als adulte Tiere das vollständige Muster männlichen Sexualverhaltens, wenn man zusätzlich noch für ein männliches Testosteronniveau sorgt und ihnen Zugang zu einem empfängnisbereiten weiblichen Tier gibt. Neugeborene männliche Tiere, die mit Indomethazin behandelt werden, zeigen fast kein männliches Sexualverhalten (Amateau u. McCarthy 2004; Todd et al. 2005). Diese Resultate zeigen die Bedeutung von PGE2 für die Maskulinisierung, machen aber keine Aussage über die Fähigkeit zu weiblichem Sexualverhalten. Wenn man dieselben männlichen Tieren, die infolge der COX-2-Hemmung im Neugeborenenstadium kein männliches Sexualverhalten zeigten, mit Hormonen behandelt, die weibliches Sexualverhalten auslösen, zeigen sie dennoch kein weibliches Sexualverhalten, sie sind vielmehr asexuell. In deutlichem Gegensatz dazu zeigen weibliche Tiere, gleichgültig ob sie durch Behandlung mit PGE2 als Neugeborene maskulinisiert wurden oder nicht, eine in Häufigkeit und Qualität normale Lordosereaktion.

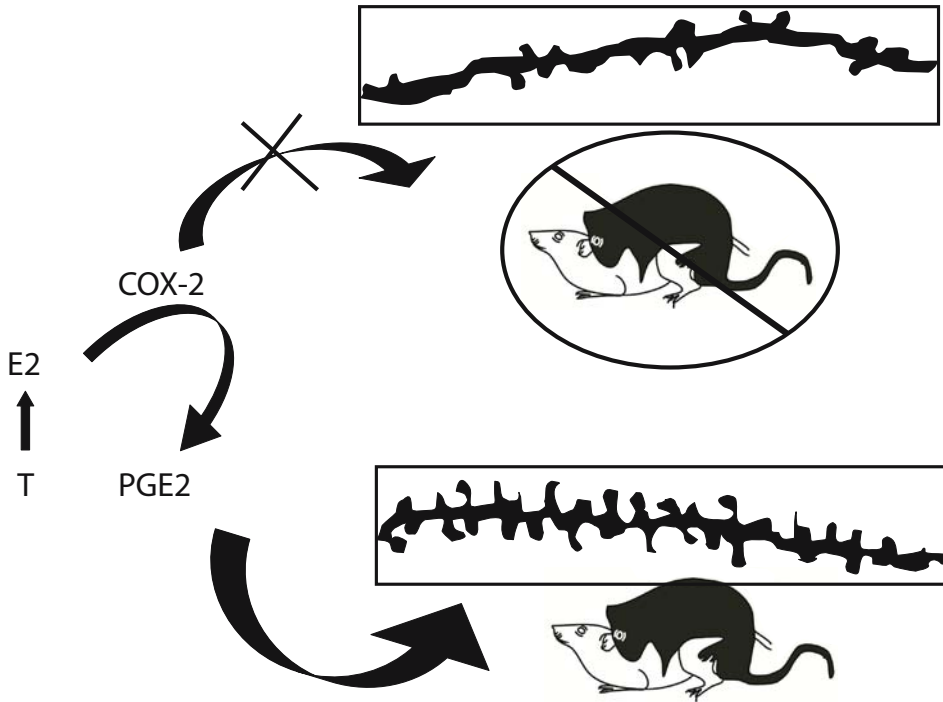
Bei denselben Tieren wurden mütterliche Reaktionen getestet, ein weiteres geschlechtsspezifisches, durch Hormone gesteuertes Verhalten, an dem das POA zentral beteiligt ist. In einem Sensitivierungsparadigma zeigten all diese Weibchen (zusätzlich zu weiblichem Sexualverhalten) ungeachtet ihrer Behandlung als Neugeborene, auch mütterliche Reaktionen, während keines der männlichen Tiere entsprechendes Verhalten zeigte, also keines

Jungtiere zurücktrug. Interessanterweise kam es durch neonatale PGE2- oder Indomethazin-Behandlung nicht zu einer Volumenänderung des SDN, der im männlichen Gehirn drei- bis fünfmal größer und zentral im POA positioniert ist (Gorski et al. 1980; Davis et al. 1996b), so dass erstmalig eine Dissoziation von SDN-Volumen und Verhalten gezeigt werden konnte. Die Resultate sind in **■** Abb. 3.3 zusammengefasst.

Die Schlussfolgerung lautet, dass PGE2-Effekte im POA für die Maskulinisierung von Sexualverhalten spezifisch sind, aber keine Auswirkungen auf die Feminisierung (d. h. keine Defeminisierung) von Sexualverhalten oder mütterlichen Reaktionen haben. Diese Resultate zeigen außerdem definitiv, dass die Defeminisierung ein über Steroide vermittelter Prozess ist, der über einen bislang noch unbekanntes Mechanismus abläuft.

### 3.4.3 Mögliche Wirkungen von GABA

Die Aminosäuretransmitter Glutamat und GABA sind allgegenwärtig, schnellwirkend und von zentraler Bedeutung für beinahe alle Gehirnfunktionen. Sie sind die wesentlichen Regler neuronaler Exzitabilität und wirken hauptsächlich über ionotrope Rezeptoren. Diese zentrale Funktion erschwert nicht nur ihre Untersuchung, sondern führte auch zu der Vermutung, dass sie als Kandidaten für die Vermittlung hormonell induzierter Geschlechtsunterschiede im Gehirn wahrscheinlich ausscheiden. Es war schwer vorstellbar, wie Veränderungen im Ionenstrom zu den spezifischen und lang anhaltenden Effekten führen sollten, die in der organisatorischen Phase der Geschlechtsdifferenzierung auftreten. Im Rückblick ist dies natürlich eine sehr naive Sichtweise, da inzwischen bekannt ist, dass sowohl GABA wie Glutamat wesentliche Komponenten der Gehirnentwicklung sind, die Einflüsse auf ein breites Spektrum von Reaktionen haben. Dazu gehören neuronale Differenzierung, Migration, Apoptose, Neuritenwachstum und Synaptogenese. Zu diesen Erkenntnissen kam es jedoch weitgehend erst, nachdem das intensive Interesse an der mechanistischen Basis steroidinduzierter geschlechtlicher Differenzierung des Gehirns nachgelassen hatte.

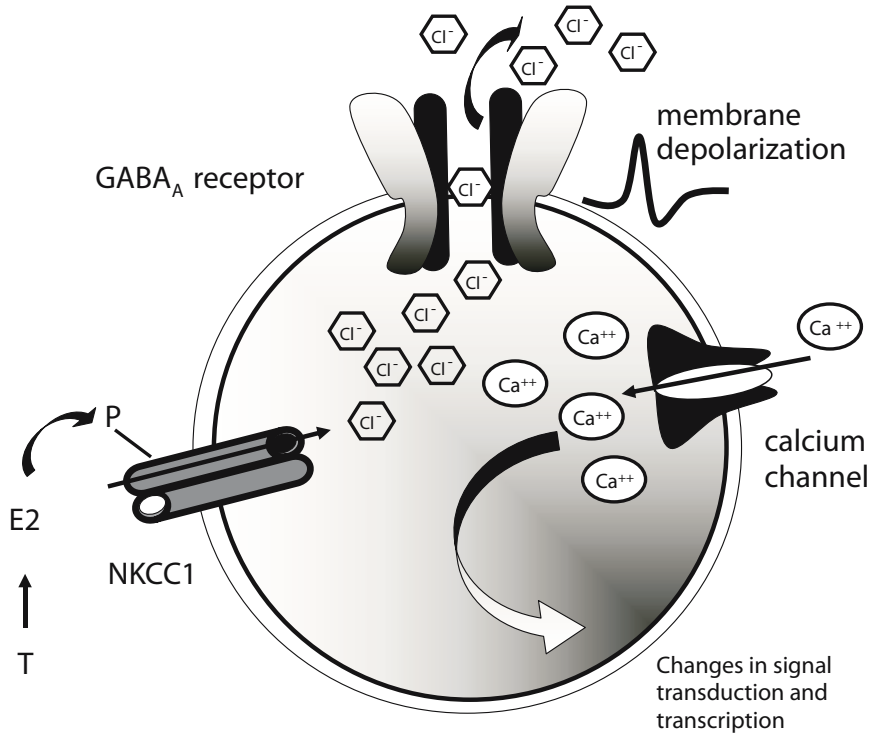


■ **Abb. 3.3.** Östradiol induziert über PGE2 die Maskulinisierung. Im sich entwickelnden männlichen präoptischen Areal vermittelt Östradiol einen Anstieg des induzierbaren Enzyms Cyclooxygenase 2 (COX-2). Der resultierende Anstieg eines seiner Produkte, Prostaglandin E2 (PGE2), vermittelt die Entwicklung von Spines auf den Dendriten der Neurone in dieser Gehirnregion. Dendritische Spines sind der wichtigste Vorkommensort exzitatorischer Synapsen, sie können durch starke Vergrößerung von schwermetallgefärbten Neuronen sichtbar gemacht

werden (siehe Kästen). Die höhere Dichte von dendritischen Spines auf Neuronen des präoptischen Areals korreliert mit der Expression von männlichem Sexualverhalten im adulten Tier. Wenn das Enzym COX-2 blockiert wird, bleibt die Dichte dendritischer Spines gering und es kommt auch nicht zu Expression männlichen Sexualverhaltens im adulten Tier. Wenn Östradiol vorhanden ist, wird jedoch trotzdem der Prozess der Defeminisierung ausgelöst – ein so behandeltes adultes Tier zeigt weder männliches noch weibliches Sexualverhalten

Als sich der Forschungsschwerpunkt verlagerte, galt das Interesse zunächst GABA und nicht Glutamat als einem Regler der geschlechtlichen Differenzierung. Dieses Interesse ging unseren aktuellen Kenntnissen über die Rolle von GABA während der Entwicklung voraus. Im letzten Jahrzehnt hat sich unser Bild über die Wirkungen von GABA erheblich verändert. Früher wurde GABA als die primäre Quelle inhibitorischer Prozesse im Gehirn angesehen. Inzwischen wissen wir, dass GABA eine Hauptquelle von **Exzitation** sein kann. Die Exzitation wird durch einen Kalziumeinstrom über spannungssensitive Kalziumkanäle, der durch Depolarisation ausgelöst wird, vermittelt (■ **Abb. 3.4**). Am deutlichsten ist diese

Wirkung von GABA während der Entwicklung, sie scheint dabei im gesamten Gehirn vorzukommen (McCarthy et al. 2002). Der auf die depolarisierende GABA-Wirkung folgende Kalziumeinstrom gleicht in der Wirkung einem trophischen Faktor, obwohl viele Aspekte der potenziellen trophischen Wirkung noch nicht gut untersucht sind. Die exzitatorischen Wirkungen von GABA werden über GABA<sub>A</sub> Rezeptoren (Chlorid-Ionophoren) und den relativen Chloridgradienten über die Membran vermittelt. Ob die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zum Chlorideinstrom oder -ausstrom führt, wird über den transmembralen Chloridgradienten bestimmt, der sich wiederum aus der Aktivität und Expression von Chlorid-



■ **Abb. 3.4.** Östradiol fördert die Effekte von exzitatorisch wirkendem GABA. Im Gegensatz zu der vorwiegend hemmenden Wirkung im adulten Gehirn stellt GABA im sich entwickelnden Gehirn eine Hauptquelle der Exzitation dar. Diese Umkehrung der Wirkung ist eine Folge des transmembranen Konzentrationsgradienten von Chlorid, der in unreifen Neuronen die genau entgegengesetzte Richtung hat wie in reifen. Der Koprporter NKCC1 transportiert Chlorid in die jungen Neuronen, was netto zu einer Akkumulation führt. Der GABA<sub>A</sub> Rezeptor ist ein Chlorid-Ionophor, der Chlorid als Funktion von dessen Konzentrationsgradienten einwärts oder auswärts fließen lässt. Wenn das intrazelluläre Chlorid hoch ist, führt das Öffnen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors zu einem Netto-Auswärtsstrom von Chlorid und die resultierende Veränderung der negativen Ladung führt zu einer Depolarisation der Zellmembran. Zusätzliche Kanäle in der Membran reagie-

ren auf Spannungsänderungen und öffnen in Reaktion auf eine Depolarisation, so dass Kalzium in die Zelle einströmen kann. Kalzium ist ein wichtiger Auslöser zahlreicher Signalkaskaden und kann so zu Veränderungen der Transkription führen. Östradiol verstärkt diesen Gesamtprozess, indem es die Phosphorylierung und damit die Aktivität von NKCC1 fördert, wodurch der transmembrale Gradient von Chlorid weiter verstärkt wird. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Depolarisation der Membran nach Öffnen des GABA<sub>A</sub> Rezeptors, was wiederum zu längerem und häufigerem Öffnen der spannungssensitiven Kalziumkanäle führt. Im Endeffekt führt dies zu einem stärkeren Einstrom von Kalzium in die Zelle als es ohne Östradiol der Fall wäre. Ein Kausalzusammenhang zwischen dieser Wirkung von Östradiol und der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns konnte bislang noch nicht definitiv bestätigt werden

Kotransportern herleitet (Plotkin et al. 1997b; Plotkin et al. 1997a; Rivera 1999; Ganguly et al. 2001).

Während der Neugeborenenphase ist das Umkehrpotential für Chlorid ( $E_{Cl^-}$ ), relativ zum Ruhemembranpotential, positiv (Barna et al. 2001), was netto zu einem Chloridausstrom führt, wenn GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren öffnen und die Membrane-

polarisierung ausreicht, um die spannungssensitiven Kalziumkanäle (hauptsächlich vom L-Typ) zu öffnen (Leinekugel et al. 1995; Obrietan u. van den Pol 1995; Owens et al. 1996). Im weiteren Fortgang der Entwicklung wird  $E_{Cl^-}$  relativ zum Ruhemembranpotential negativ, wodurch es zum Einstrom von Chlorid und damit zu einer über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelten Hyperpolarisierung führt,

der primären Grundlage für synaptische Inhibition im voll entwickelten Gehirn.

Die während der Entwicklung stattfindende allmähliche Verlagerung von GABA-vermittelter Exzitation hin zu Inhibition wird über Veränderungen in der Expression und/oder Aktivität von **Chlorid-Kotransportern** reguliert, dazu gehören NKCC1 und KCC2 sowie Chloridkanäle wie CIC2 (Schwartz-Bloom u. Sah 2001). NKCC1 fördert den Chloridtransport in die Zelle zusammen mit Natrium und Kalium, seine Expression ist im Neugeborenenhirn hoch, verringert sich jedoch mit zunehmendem Alter. Im Gegensatz dazu fördert KCC2 den Chloridausstrom, seine Expression ist im Neugeborenenhirn gering, steigt aber mit dem weiteren Verlauf der Entwicklung an, so dass am Ende der zweiten Lebenswoche das Niveau von KCC2 erhöht, das Niveau von NKCC1 signifikant verringert ist (Plotkin et al. 1997a, b, Plotkin et al. 1997a; Delpire 2000). Infolgedessen führt zu dieser Zeit die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu einem Chlorideinstrom und der Hyperpolarisierung der Membran (Stein et al. 2004).

In Neuronen des Hypothalamus verstärkt **Östradiol** die depolarisierende Wirkung von GABA während der perinatalen sensiblen Periode. Östradiol wirkt, indem es die Kalziumtransiente mit jeder Depolarisation vergrößert und die Anzahl von Neuronen erhöht, die auf die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Aktivierung mit einer Kalziumtransiente reagieren, und indem es während der Entwicklung die Dauer der depolarisierenden GABA-Wirkung verlängert (Perrot-Sinal 2001). Über welche/n zellulären Mechanismus/en, die östradiolinduzierte Verstärkung der depolarisierenden GABA-Wirkung abläuft, ist gegenwärtig noch nicht bekannt. Es hat aber den Anschein, dass Östradiol während einer längeren Entwicklungsphase einen (relativ) hohen intrazellulären Chloridgradienten aufrecht erhält, indem es die Expression und/oder Aktivität von NKCC1 steigert, dem am Chlorideinstrom beteiligten Chlorid-Kotransporter.

Das Niveau von NKCC1 wird durch Gabe von Östradiol nur marginal gesteigert. Die Aktivität dieses Transporters ist jedoch von Phosphorylierung abhängig (Dowd u. Forbush 2003; Gimenez u. Forbush 2003), und Östradiol steigert die Menge der Kotransporter im aktivierten Zu-

stand (Nunez et al. 2005). Gesteigerte Aktivität von pNKCC2 steigert die intrazelluläre Chlorid-Konzentration und verstärkt die depolarisierende Wirkung der Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, was zu einem gesteigerten Kalziumeinstrom über die spannungssensitiven Kalziumkanäle vom L-Typ führt. Dies könnte ein plausibler Mechanismus sein, über den Östradiol den von Muscimol induzierten Kalziumeinstrom verstärkt und auf diese Weise vermutlich die Gehirnentwicklung verändert (■ Abb. 3.4).

Damit Östradiol seine Wirkung auf die Menge von exzitatorischem GABA über einen Chlorid-Kotransporter entfalten kann, muss das Steroid auf die den postsynaptischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptor exprimierende Zelle wirken. Es gibt aber auch Belege dafür, dass Östradiol auf GABA produzierende Neuronen einwirkt. Östrogenrezeptoren finden sich an GABAergen Neuronen des Hypothalamus (Flugge et al. 1986). Neugeborene männliche Ratten besitzen im Vergleich zu weiblichen Tieren ein zweimal so hohes hypothalamisches Niveau von mRNA für Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD; das Enzym, das die Rate der GABA-Synthese limitiert) und GABA (Davis et al. 1996a, 1999). Die kombinierte Wirkung der Verstärkung von depolarisierendem GABA und mehr GAD und GABA im männlichen Gehirn hat wichtige Konsequenzen für die nachgeordnete Signalkaskade. Dies zeigt sich zumindest zum Teil in einer Aktivierungszunahme von cAMP-response element binding-Protein (**CREB**), die man an gesteigerter Phosphorylierung (pCREB) erkennen kann.

Verabreicht man neugeborenen männlichen Tieren einen GABA<sub>A</sub>-Agonisten, so steigt die Anzahl der Neuronen im Hypothalamus, die pCREB exprimieren, dramatisch an; dieselbe Behandlung hat auf weibliche Tiere den exakt gegenteiligen Effekt, die Anzahl der Neuronen, die pCREB exprimieren, nimmt ab. Da Phosphorylierung und Dephosphorylierung zentraler Transkriptionsfaktoren wie CREB durch Kinasen und Phosphatasen reguliert werden, könnten die gegenläufigen Wirkungen der Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im männlichen und weiblichen Gehirn während der Entwicklung Formen divergenter Signalübertragung darstellen, die die geschlechtliche Differenzierung vermitteln (Auger et al. 2001).

Zwei Aspekte dieser möglichen Wirkung von GABA wurden untersucht: Verhalten und Ausbildung synaptischer Muster. Wenn die Wirkung von GABA tatsächlich einen Verzweigungspunkt in der geschlechtlichen Differenzierung darstellt, dann müsste eine Blockade der GABA-Aktivierung während der perinatalen sensiblen Zeitspanne das Sexualverhalten im Erwachsenenalter beeinträchtigen. Dies trifft tatsächlich zu. Verabreicht man Antisense-Oligonukleotide gegen die mRNA für GAD zur Verringerung der GABA-Produktion während der perinatalen Phase, wird sowohl männliches wie weibliches Sexualverhalten beeinträchtigt (Davis et al.). Ein zu derselben Zeit verabreichter GABA<sub>A</sub>-Antagonist hat ähnliche Wirkung (Silva et al. 1998). Wenn jedoch, wie oben erwähnt, GABA für die normale geschlechtliche Differenzierung notwendig und hinreichend ist, dann müsste die Verabreichung von GABA oder GABA<sub>A</sub>-Agonisten ausreichen, um diesen Prozess zu induzieren. Dieses Ergebnis wurde jedoch nicht beobachtet. Außerdem zeigen die beiden wichtigsten Gehirnregionen, die Maskulinisierung und Defeminisierung regulieren, nämlich POA und mediobasaler Hypothalamus, einen geschlechtlichen Dimorphismus: Männliche Gehirne besitzen mehr dendritische Spines als weibliche. Da die Synaptogenese oft durch Veränderungen der neuronalen Exzitabilität reguliert wird, könnte der über Östradiol vermittelte Anstieg von depolarisierendem GABA ein möglicher Kandidat für die Induktion dieses Geschlechtsunterschiedes bei exzitatorischen dendritischen Synapsen sein – dies wurde jedoch ebenfalls nicht beobachtet.

Der einzige Bereich, in dem sich die Verheißungen von GABA erfüllt haben, ist ein kleiner, aber wichtiger Kern im Hypothalamus, der **Nucleus arcuatus**. Neurone in dieser Hirnregion interagieren eng mit dem Hypophysenvorderlappen und kommunizieren daher mit peripheren endokrinen Organen, einschließlich der Gonaden, Nebennieren, Schilddrüse und Fettgewebe. In der neugeborenen Ratte sind die Astrozyten im Nucleus arcuatus bereits herangereift und exprimieren auf hohem Niveau ein Strukturprotein, das sog. saure Gliafaserprotein (glial fibrillary acidic protein, GFAP). Auf entsprechend gefärbten Hirnschnitten entdeckt man **Astrozyten** mit einer komplexen und sternförmigen Morphologie.

Die Morphologie dieser Zellen zeigt im männlichen Gehirn eine höhere Komplexität mit häufigeren Verzweigungen als im weiblichen. Behandlung neugeborener weiblicher Tiere mit Östradiol induziert innerhalb von 48 Stunden eine Differenzierung der Astrozyten bis zu einem Punkt, an dem sie männlichen gleichen (Mong u. McCarthy 2002). Die Suche nach Östrogenrezeptoren auf diesen Astrozyten blieb erfolglos, daher könnte der primäre Wirkort in den Neuronen liegen, die dann entsprechende Signale zu den Astrozyten übertragen. Diese Vermutung wurde durch die Entdeckung bestätigt, dass GABA, das nur in Neuronen, aber nicht in Astrozyten, produziert wird, die Astrozyten-differenzierenden Wirkungen von Östradiol präzise nachahmte, und dass durch Gabe eines GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Antagonisten die Wirkung von Östradiol blockiert wurde. Östradiol wirkt erst auf das Neuron, womit die Synthese und/oder Freisetzung von GABA heraufgeregelt wird, das dann in die benachbarten Astrozyten diffundiert und deren Differenzierung induziert (Mong et al. 2002). Weil diese Prozesse während der perinatalen sensiblen Periode auftreten, sind die induzierten Veränderungen permanent, so dass männliche Gehirne während der gesamten Lebenszeit mehr sternförmige Astrozyten im Nucleus arcuatus aufweisen als weibliche. Dieser Geschlechtsunterschied ist möglicherweise bedeutsam für die Aufrechterhaltung eines weiteren Geschlechtsunterschiedes in der Synapsenstruktur, der in dieser Gehirnregion ebenfalls über die gesamte Lebensdauer gefunden wurde, dessen Funktionalität jedoch noch unbekannt ist.

#### 3.4.4 Bedeutung von Glutamat

Glutamatrezeptoren spielen bei der Ausbildung von dendritischen Spines eine zentrale Rolle, so dass sie möglicherweise auch an der Ausbildung von Geschlechtsunterschieden in synaptischen Mustern beteiligt sind. Eine Überexpression des GluR2-Subtyps des Glutamatrezeptors führt zur Zunahme von Größe und Dichte dendritischer Spines in hippocampalen Neuronen und initiiert die Ausbildung von Spines auf GABAergen Interneuronen, die normalerweise keine Spines aufweisen

(Passafaro et al. 2003). Aktivierung von Glutamatrezeptoren ist darüber hinaus für den Fortbestand dendritischer Spines im Hippokampus notwendig (McKinney et al. 1999).

In einem Szenario, in dem PGE2 notwendig und hinreichend für die Maskulinisierung des neuronalen Phänotyps des POA und des männlichen Sexualverhaltens ist, lautete eine wichtige offene Frage: Wie vermittelt ein Prostaglandin die synaptische Strukturierung? Im Rückblick erscheint die Antwort offensichtlich: über Glutamat natürlich! Nach der Entdeckung, dass Astrozyten nach Stimulation durch PGE2 Glutamat ausschütten, stieg das Interesse an den Wirkungen von Prostaglandinen auf das Gehirn stark an. Dieses Glutamat ist synaptisch aktiv und kann die neuronale Funktion verändern (Bezzi et al. 1998). Für die Entwicklung des POA scheint zu gelten, dass Glutamat darüber hinaus tatsächlich die synaptische Strukturierung für das weitere Leben bestimmt. Wenn also Östradiol COX-2 hochreguliert, um die Produktion und Ausschüttung von PGE2 zu steigern, veranlasst PGE2 die benachbarten Astrozyten zur Ausschüttung von Glutamat, das dann auf die Neuronen rückwirkt, um die Ausbildung von Synapsen an dendritischen Spines zu induzieren (Amateau u. McCarthy 2004). Man beachte, dass hier dasselbe Szenario vorliegt, das auch für die Wirkung von GABA auf die Astrozyten diskutiert wurde, dass nämlich Östradiol zunächst auf das Neuron ein-

wirkt, und so eine Fernwirkung auf die Astrozyten ausübt, die dann den Kreis schließen, indem sie wieder mit den Neuronen kommunizieren.

Insgesamt gesehen gibt es überzeugende Belege dafür, dass sowohl GABA wie Glutamat wichtige Regler im Prozess der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns sind. Wie jedoch aus dem obigen Bericht hervorgeht, ist unser Wissen immer noch sehr lückenhaft. Inwiefern physiologische Veränderungen wie der Anstieg von intrazellulärem Kalzium oder von pCREB mit Funktionen verknüpft sind – dies zu erklären, bleibt ein anzustrebendes Ziel.

### 3.5 Wissenslücken

#### 3.5.1 Aufbau von Netzwerken

Um das geschlechtlich ausdifferenzierte Gehirn umfassend zu beschreiben, ist es wichtig, die Geschlechtsunterschiede in den verschiedenen Gehirnregionen zu kategorisieren und zu charakterisieren. Zur Vervollständigung des Bildes müssen diese regionalen Veränderungen jedoch in ein definiertes neuronales Netzwerk eingebunden sein, das die endgültige Funktion reguliert. Umfangreiche Forschungsarbeiten haben zur Definition der neuronalen Schaltkreise beigetragen, die weibliches Fortpflanzungsverhalten regulieren, aber ironischerweise wissen wir so gut wie nichts über die Konstruktion des weiblichen

#### Östradiol und Glutamat

Weil Glutamat für die Ausbildung eines Geschlechtsunterschiedes in der synaptischen Strukturierung des POA eine Rolle spielt, überprüfen wir seine potenzielle Rolle im mediobasalen Hypothalamus, wo ein ähnlicher Geschlechtsunterschied zu beobachten ist. In einem ersten Schritt testeten wir, ob PGE2 involviert war, dies war nicht der Fall. Dennoch werden die synaptogenetischen Wirkungen von Östradiol durch eine Blockade von Glutamatrezeptoren komplett verhindert (Todd et al. 2006 – eingereicht), daher beeinflusst Östradiol die Gehirnentwicklung wahrscheinlich über einen anderen Mechanismus. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass

Östradiol die Glutamatsynthese und -freisetzung in einem Neuron fördert, das dann wiederum auf ein anderes einwirkt, womit das Thema der Kommunikation von Zelle zu Zelle ständig wiederholt wird. Dieses Resultat illustriert sehr anschaulich ein weiteres Prinzip, wie Steroide die sexuelle Differenzierung im sich entwickelnden Gehirn modulieren. Steroide wie Östradiol verwenden im allgemeinen keine neuartigen Mechanismen, um bestimmte Entwicklungsergebnisse zu erzielen, sondern benutzen bereits bestehende Mechanismen, die sie entweder fördern oder unterdrücken, um damit ein extremeres Resultat herbeizuführen als sonst erreicht würde.



Gehirns. Tatsächlich können wir das weibliche Gehirn nur über die Abwesenheit eines männlichen Musters definieren; dadurch werden unsere Möglichkeiten, experimentelle Fragen zu stellen, stark eingeschränkt. In letzter Zeit sind Fortschritte bei der Bestimmung der neuronalen Schaltkreise des männlichen Fortpflanzungsverhalten erzielt worden, das sich in mindestens drei Faktoren deutlich vom weiblichen unterscheidet:

- der Rolle von Olfaktion,
- den Auswirkungen von Erfahrung und
- der Rolle der Hormone.

#### Olfaktion und Sexualverhalten bei Ratten

Männliche Ratten lernen, das pheromonale Profil einer weiblichen Ratte im Verhaltensöstrus zu erkennen, wobei ihre Erfahrung mit bestimmten Gerüchen ihr darauffolgendes Verhalten beeinflusst. Erfahrung beeinflusst auch die Wirkungen von Steroiden. Naive männliche Tiere zeigen kein Sexualverhalten, wenn man ihnen gonadales Testosteron entzieht, wenn aber ein Männchen erst einmal Erfahrung gesammelt hat, kopuliert es auch im Falle von Testosteronentzug noch längere Zeit (Wochen bis Monate) weiter. All dies ist bei weiblichen Tieren anders, bei ihnen spielt Olfaktion nur eine geringe oder gar keine Rolle, es gibt wenig Einfluss von Erfahrungen und die Expression des Verhaltens ist vollständig von Steroiden des Ovars abhängig. Leider haben diese interessanten Unterschiede uns bislang keine nützlichen Einblicke in die Konstruktion der neuronalen Netzwerke geliefert, die männliches und weibliches Verhalten steuern.

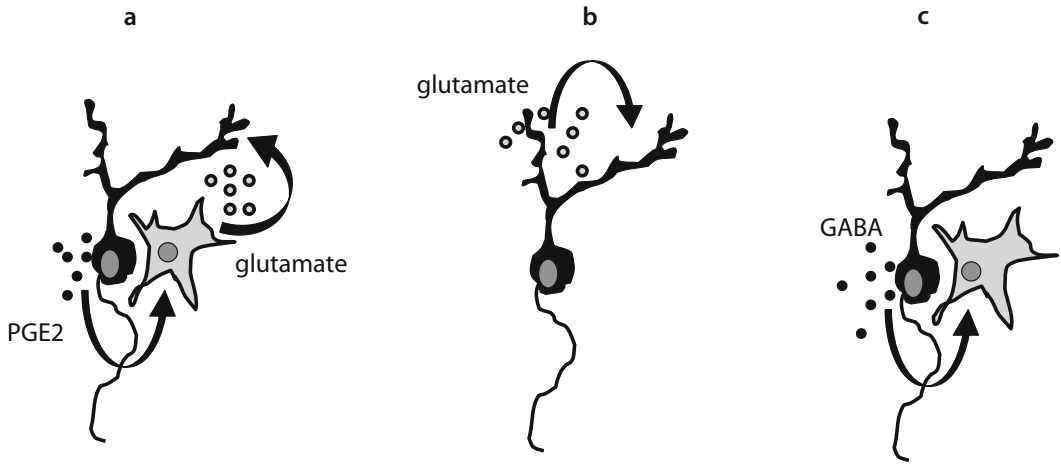
Es ist klar, dass Östradiol multiple Wirkungen auf verschiedene Gehirnregionen hat, einige davon treten zeitgleich auf, andere in verschiedenen, aber überlappenden Phasen. Bislang ist nicht analysiert worden, ob Prozess A dem Prozess B vorausgehen muss, damit der Schaltkreis erfolgreich ausgebildet wird, oder ob die beiden Ereignisse separate Hälften derselben Brücke sind, die sich in der Mitte treffen, weil beide als Startpunkt die engste Stelle wählten. Es ist bekannt, dass sich die Entwicklungsgeschwindigkeiten verschiedener Gehirnregionen deutlich unter-

scheiden, Neurogenese und Synaptogenese können dabei um Wochen variieren. Beim Menschen unterscheidet sich die Entwicklungsrate von weißer versus grauer Substanz zwischen Jungen und Mädchen und korreliert mit dem ersten Auftreten bestimmter kognitiver Fähigkeiten. Wie koordinieren Steroide diese unterschiedlichen Ereignisse, um ein kohärentes Ganzes zu bilden? Unser gegenwärtiger Ansatz, jede Gehirnregion isoliert zu analysieren, ähnelt dem Briefmarkensammeln und hindert uns daran, Einsichten über diese Zusammenhänge zu gewinnen. Es braucht mehr als Ziegelsteine, um ein Haus zu bauen, sie müssen auch zusammengefügt werden. Aber dennoch müssen wir irgendwo beginnen, und es sind bereits große Fortschritte erzielt worden.

#### 3.5.2 Regionale Spezifität

Systematische Untersuchungen der zellulären Mechanismen steroidinduzierter Gehirndifferenzierung zeigen überraschenderweise ein hohes Ausmaß regionaler Spezifität. Ein Hormon, Östradiol, scheint eine Vielzahl simultaner Wirkungen auszuüben, die in jeder Gehirnregion einzigartig sind. Außerdem ist das Entwicklungsergebnis (wenn auch möglicherweise nicht das funktionelle) in den Regionen teilweise identisch. Östradiol induziert z. B. die Ausbildung von dendritischen Spines im präoptischen Areal, mediobasalen Hypothalamus und im Hippokampus des Neugeborenen. Im präoptischen Areal wird dies allerdings über PGE<sub>2</sub> vermittelt, im mediobasalen Hypothalamus über die Aktivierung von Glutamatrezeptoren, während im Hippokampus der vermittelnde Mechanismus unbekannt ist. Außerdem unterdrückt – in demselben Gehirn zu derselben Zeit – Östradiol die Ausbildung dendritischer Spines im Nucleus arcuatus, was wiederum über die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird (■ Abb. 3.5).

Wie kann ein einziges Steroid in verschiedenen Gehirnregionen solch unterschiedliche Wirkungen haben, wo doch alle dieselbe Grundausstattung an Östrogenrezeptoren, GABA- und Glutamatrezeptoren und COX-2 besitzen? Die Antwort auf diese Frage zu finden ist die nächste große Aufgabe in unserem Bestreben, die Entwicklung von Geschlechtsunterschieden im Gehirn zu verstehen.



■ **Abb. 3.5.** Die zellulären Mechanismen von Steroiden zeigen regionale Spezifität. Der Bereich Hypothalamus/präoptisches Areal ist eine komplexe Gehirnregion, die eine Vielzahl verschiedener Funktionen steuert. Während einer perinatalen kritischen Zeitspanne übt Östradiol in dieser gesamten Region starke geschlechtlich differenzierende Wirkungen aus. Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass die Wirkungen sich regionspezifisch unterscheiden. **a** Im präoptischen Areal fördert Östradiol die Synthese von PGE<sub>2</sub>, das die Freisetzung von Glutamat, wahrscheinlich aus den Astrozyten, stimuliert, Glutamat selbst fördert die Entwicklung dendritischer Spines.

**b** Im Nucleus ventromedialis des Hypothalamus scheint Östradiol die Freisetzung von Glutamat unmittelbar aus den Neuronen zu fördern, die dann wiederum zu einer Vermehrung der dendritischen Spines führt. **c** Im unmittelbar angrenzenden Nucleus arcuatus agiert Östradiol völlig anders, indem es die Synthese und/oder Freisetzung von GABA aus Neuronen fördert, die wiederum auf benachbarte Astrozyten einwirken und deren sternförmige Verzweigung fördern. Auf eine bislang unbekannt Weise unterdrückt diese morphologische Veränderung der Astrozyten die Ausbildung von dendritischen Spines

### 3.5.3 Feminisierung

Eine noch größere Herausforderung besteht möglicherweise darin, die Entwicklung des weiblichen Gehirns zu verstehen. Das auslösende Ereignis für die Entwicklung des männlichen Gehirns ist bekannt: Einwirkung testikulärer Androgene. Dieser Auslöser kann bei neugeborenen weiblichen Ratten leicht durch eine Injektion von Testosteron oder dessen aromatisierten Produkts Östradiol nachgeahmt werden. Daher können wir den Prozess auslösen und ihn im weiteren Ablauf überwachen, unterbrechen oder nachahmen. Als Grundform entwickelt sich jedoch immer das weibliche Gehirn, dafür gibt es kein auslösendes Ereignis und der Prozess läuft ab, solange er nicht gestört wird. Bislang kennen wir nur eine einzige Methode, die normale weibliche Gehirnentwicklung bei Nagetieren zu unterbrechen, nämlich während der perinatalen sensiblen Zeitspanne gonadale Steroide zu verabreichen. Da Maskulinisierung aber nicht

das Gegenteil von Feminisierung ist, liefert dieser Prozess keinerlei Einsichten. Inzwischen kann Maskulinisierung ohne Steroide, nur über PGE<sub>2</sub>, induziert werden, daher verfügen wir über eine Möglichkeit der selektiven Manipulation von Defeminisierung. Defeminisierung ist tatsächlich das Gegenteil von Feminisierung.

Die Herausforderung besteht nun darin, das neurale Substrat der Defeminisierung zu finden, das dann nützliche Hinweise auf das Substrat der Feminisierung liefern sollte. Trotz seiner Nützlichkeit ist dieses Modellsystem aber auf Sexualverhalten beschränkt. Andere geschlechtlich dimorphe Phänomene, wie die Regulation der LH-Sekretion, sind bipotenziale Ereignisse, d. h. sie sind entweder maskulinisiert oder feminisiert, aber nicht defeminisiert. In diesen Fällen sind Maskulinisierung und Feminisierung also entgegengesetzte Enden eines Spektrums, die das Potenzial eines intermediären Phänotyps enthalten und daher andere Parameter für die Hypothesentestung erfordern.

## 3.6 Nicht fortpflanzungsbezogene Geschlechtsunterschiede

### 3.6.1 Art der Unterschiede

Es klingt wie ein Widerspruch in sich, wenn man behauptet, dass es Geschlechtsunterschiede im Gehirn gibt, die nicht fortpflanzungsbezogen sind. Letztlich sind alle als adaptiv selektierten Merkmale für die Fortpflanzung vorteilhaft, selbst wenn sie dem Lebewesen lediglich zu längerem Überleben und damit häufigerer Fortpflanzung verhelfen. Dennoch kann man sinnvoll zwischen solchen Geschlechtsunterschieden im Gehirn, die unmittelbar mit Fortpflanzung zu tun haben, wie Regulation der LH-Sekretion, Sexual- oder Elternverhalten, und solchen unterscheiden, die mit Kognition und Emotionalität zu tun haben. Wie oben beschrieben, befinden sich fortpflanzungsbezogene Geschlechtsunterschiede hauptsächlich im **präoptischen Areal** und im **Hypothalamus**, also in Teilen des Zwischenhirns. Im Gegensatz dazu sind Geschlechtsunterschiede mit kognitiver und emotionaler Relevanz im Vorderhirn angesiedelt. Besonders interessante Regionen sind hier der Hippokampus und die Amygdala. Der Hippokampus besitzt eine zentrale Rolle für Lernen und Gedächtnis, darüber hinaus fungiert er als wichtiger Knotenpunkt in der Regulation von Stressreaktionen. Eine Schädigung des Hippokampus beeinträchtigt das Lernen und erhöht das Niveau zirkulierender Stresshormone, weil die negative Feedbackregulation ausfällt. Bei der Amygdala handelt es sich um eine komplexe Ansammlung von Kernen, die an Angst, Angstkonditionierung und männlichem Sexualverhalten beteiligt sind.

Wenn man nicht fortpflanzungsbezogene Geschlechtsunterschiede im Gehirn diskutiert, muss man verschiedene Aspekte berücksichtigen. Der erste ist die Art der Unterschiede: Größe, Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit über Spezies hinweg? Der zweite ist die Funktion der Unterschiede: was sind die Verhaltenresultate und wie unterscheiden sich diese, falls überhaupt, zwischen den Geschlechtern? Zu guter Letzt: wie kommt es zu diesen Geschlechtsunterschieden? Sind sie das Ergebnis der klassischen organisatorischen/aktivierenden Wirkung von gonadalen Steroiden? Ist die weibliche Form die Ausgangsform und wird die

männliche aktiv durch testikuläre Androgene, die vor Ort in Östrogene umgewandelt werden, organisiert? Es sind bislang erstaunlich wenige Versuche unternommen worden, Geschlechtsunterschiede außerhalb des Kontexts von Fortpflanzung zu untersuchen (Überblick in Konkle u. McCarthy 2005).

Die Morphometrie des Hippokampus ist ausführlich beschrieben worden, beispielsweise Geschlechtsunterschiede im Gesamtvolumen, in der Größe spezifischer Subregionen und der Dichte von Zellschichten oder Faserverbindungen. Es ist verführerisch, diese verschiedenen, statistisch signifikanten Unterschiede als Beweise dafür aufzulisten, wie sich Männer und Frauen in Kognition und Emotionalität unterscheiden. Wenn man sich jedoch die Daten zu Geschlechtsunterschieden im Vorderhirn genauer betrachtet, präsentiert sich anderes Bild: Geschlechtsunterschiede in dieser Region sind nämlich im allgemeinen eher klein, transient, für den Stamm spezifisch und spiegeln – was am wichtigsten ist – eher die Plastizität des adulten Gehirns als einen während der Entwicklung etablierten permanenten Geschlechtsunterschied. Der letzte Aspekt, Plastizität, lässt sich anhand der Wirkungen von Östradiol und Testosteron auf die Dichte dendritischer Spines in hippokampalen CA1-Neuronen gut illustrieren. Männliche und weibliche Lebewesen unterscheiden sich in der relativen Empfindlichkeit für Wirkungen von durch östrogen- versus androgenvermittelten synaptischen Umformungsprozessen (Leranth et al. 2004) – und diese Tatsache stellt einen Geschlechtsunterschied dar. Das Entwicklungsergebnis aber, die Dichte dendritischer Spines und zugehöriger Synapsen unterscheidet sich nur geringfügig und zustandsabhängig. Anders ausgedrückt: der stabile Hormonstatus des adulten männlichen Lebewesens bewirkt ein bestimmtes synaptisches Aktivitätsniveau. Im adulten weiblichen Lebewesen variiert der Hormonstatus stattdessen über den Fortpflanzungszyklus, was im weiblichen Gehirn zu einem variablen synaptischen Aktivitätsniveau führt, das um den stabilen Mittelwert des männlichen schwankt (Abb. 3.1). Es ist umstritten, ob es sich hierbei um einen wirklichen Geschlechtsunterschied handelt oder lediglich um eine hormonell verursachte Varianz im Erwachsenen. Auch wenn dies letztlich eine semantische Frage ist, negiert sie nicht die Tatsache, dass die morphometrischen Geschlechtsunter-

schiede im Vorderhirn relativ klein und inkonsistent sind – im Vergleich zu den robusteren Geschlechtsunterschieden im Zwischenhirn, die man in einer Vielzahl von Spezies findet.

Für Geschlechtsunterschiede in der **Amygdala** gilt dasselbe allgemeine Prinzip, aber mit einem interessanten Unterschied. Die mediale Amygdala spielt eine zentrale Rolle für die Verarbeitung fortpflanzungsrelevanter olfaktorischer Reize, ist aber keine essenzielle Komponente des neuralen Schaltkreises für männliches Sexualverhalten. Das Volumen dieses Subnukleus der Amygdala ist im männlichen Gehirn etwa 65% größer als im weiblichen (Cooke et al. 1999), im Vergleich dazu beträgt der Volumensunterschied des SDN-POA 300–700%. Besonders interessant ist, dass dieser Geschlechtsunterschied im Erwachsenenalter umgekehrt werden kann. Eine Kastration von männlichen Tieren verringert das Volumen der medialen Amygdala auf weibliche Werte, und nach eine dreiwöchigen Langzeitbehandlung weiblicher Tiere mit Testosteron steigt das Volumen der medialen Amygdala auf männliche Werte an (Cooke et al. 1999). Es gibt noch weitere dokumentierte Beispiele von Plastizität in der Größe verschiedener Gehirnregionen als Funktion zirkulierender Steroide im adulten Gehirn, aber hierbei handelt es sich normalerweise um nur geringfügige Veränderungen – im Gegensatz zu der kompletten Geschlechtsumwandlung, die man in der medialen Amygdala beobachtet. Die Grundlage dieser einzigartigen Reaktionsbereitschaft der adulten medialen Amygdala auf Steroide ist bislang unbekannt, die Volumenänderung konnte bislang auch nicht mit einer Verhaltensänderung verknüpft werden.

### 3.6.2 Ausbildung der Unterschiede

Das Beispiel der Reversibilität volumetrischer Geschlechtsunterschiede in der adulten medialen Amygdala zeigt deutlich, dass die Organisations-/Aktivierungs-Hypothese nicht für die Ausbildung aller Geschlechtsunterschiede zutrifft. In diesem Fall scheint der Geschlechtsunterschied vollständig auf Aktivierung zu beruhen, d. h. eine Funktion zirkulierender Steroide im adulten Gehirn zu sein. Es gibt andere Beispiele, bei denen der Geschlechtsunterschied vollständig auf Organisation

beruht, wie beim SDN-POA – das Niveau zirkulierender Steroide hat, wenn überhaupt, nur geringen Einfluss auf das Volumen dieses Kerns. In anderen Fällen scheint eine Kombination organisierender und aktivierender Komponenten bei der Ausbildung morphologischer Geschlechtsunterschiede vorzuliegen. Die geschlechtliche Differenzierung des menschlichen Bed Nucleus der Stria terminalis beginnt beispielsweise sehr früh im Leben, setzt sich aber bis ins Erwachsenenalter fort und ist durch gonadale Steroide des Erwachsenen beeinflusst (Chung et al. 2002).

Ab einem gewissen Punkt ist das Organisations-/Aktivierungs-Paradigma zur Hypothesentestung über den Ursprung von Geschlechtsunterschieden jedoch nicht mehr sinnvoll zu verwenden. Dies zeigt sich im Hippokampus, wo Geschlechtsunterschiede vorhanden sind, die sich jedoch nicht den bekannten Typen wie Volumen oder dendritische Morphologie zuordnen lassen (McCarthy u. Konkle 2004). Stattdessen scheinen im Hippokampus physiologische Geschlechtsunterschiede vorzuliegen, die nicht leicht erkennbar sind und möglicherweise erst in der Reaktion auf Anforderungen manifest werden. Beispielsweise unterscheiden sich Ausmaß und Folgen von exzitotoxischen Schäden in männlichen und weiblichen Neugeborenen (Hilton et al. 2003; Nunez et al. 2003). Darüber hinaus kann derselbe Stressfaktor im Gehirn männlicher und weiblicher Erwachsener gegensätzliche Effekte auf die Dichte dendritischer Spines von Pyramidalneuronen in CA1 ausüben (Shors et al. 2001).

Keiner dieser Geschlechtsunterschiede passt in das Organisations-/Aktivierungs-Konstrukt. Daher müssen möglicherweise neue Aspekte berücksichtigt werden, um den Grundlagen von Geschlechtsunterschieden in dieser Region auf die Spur zu kommen. In Frage kommende Aspekte sind: die potenziellen Beiträge genetischer Geschlechtsunterschiede, die epigenetische Regulation der Genexpression auf der Basis früher Erfahrungen und die Einflüsse von Steroiden, die nicht aus den Gonaden entspringen, sondern aus De-novo-Steroidogenese durch das neurale Gewebe selbst. Dies sind einige der aufregenden neuen Richtungen, die sich am Horizont der Forschung über Geschlechtsunterschiede im Gehirn abzeichnen.

**Fazit**

Geschlechtsunterschiede im Gehirn zeigen eine Spannweite von robust und unveränderlich bis hin zu subtil und veränderlich. Ein wichtiger Teil jeder Forschung zur geschlechtlichen Differenzierung ist es, diese Unterschiede und ihre Funktion zu verstehen. Bei der Identifikation und Beschreibung von Geschlechtsunterschieden im Gehirn sind enorme Fortschritte erzielt worden; Fortschritte im Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen, aus denen diese Geschlechtsunterschiede hervorgehen, sind dagegen relativ rar. Das Ziel, eine einheitliche Beschreibung der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns zu entwickeln, ist noch lange nicht erreicht. Der hohe Grad regionaler Spezifität und einer Vielzahl verschiedener zellulärer Entwicklungsergebnisse, die durch ein einziges Hormon, Östradiol, reguliert werden, stellen Komplikationen dar. Dennoch gibt es bereits Fortschritte und wird es auch in Zukunft Fortschritte geben. Seit den ersten Versuchen, unsere eigene Natur zu verstehen, sind Wissenschaftler und Laien gleichermaßen von Geschlechtsunterschieden im Gehirn fasziniert. Trotz 50 Jahren intensiver Forschung ist das Interesse an der Entdeckung von Ursachen und Bedeutung der Geschlechts-

unterschiede im Gehirn ungebrochen. Es gibt gute Gründe dafür, die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Gehirnen verstehen zu wollen, beispielsweise: Therapiemaßnahmen geschlechtsspezifisch maßschneidern zu können, Vorurteile über angeborene Fähigkeiten der Geschlechter abzubauen, bessere Einblicke in Störungen mit unterschiedlicher Prävalenz bei den Geschlechtern zu gewinnen. Was den letzten Punkt betrifft, ist die Ätiologie von gut belegten Geschlechtsunterschieden bei psychischen Störungen, wie Depressionen oder Autismus, vollständig unbekannt. Bessere Kenntnisse über die normalen Entwicklungsmechanismen bei Männern und Frauen könnten neue Einsichten darüber bringen, wie es zu Fehlsteuerungen dieser Prozesse kommen und wie dadurch die Anfälligkeit für Störungen steigen kann. Ein größeres Verständnis der normalen Gehirnentwicklung bei Männern und Frauen zeigt außerdem neue Mechanismen auf, die ansonsten vielleicht nicht entdeckt worden wären, wie die Rolle von Prostatahormonen bei der Ausformung der spezifisch männlichen synaptischen Strukturierung. Wir wissen nicht, welche Mechanismen noch ihrer Entdeckung harren.

**Literatur**

- Amateau SK, McCarthy MM (2002a) A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. *J Neurosci* 22:8586–8596
- Amateau SK, McCarthy MM (2002b) Sexual differentiation of astrocyte morphology in the developing rat preoptic area. *J Neuroendo* 14:904–910
- Amateau SK, McCarthy MM (2004) Induction of PGE(2) by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nat Neurosci* 7:643–650
- Ani M, Butterworth, PJ, Thomas, PJ (1978) Sexual dimorphism in the adenylate cyclase activity in the hypothalamus of newborn rats. *Brain Res* 151:615–618
- Arnold AP, Rissman EF, De Vries GJ (2003) Two perspectives on the origin of sex differences in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1007:176–188
- Arnold AP, Xu J, Grisham W, Chen X, Kim YH, Itoh Y (2004) Minireview: Sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology* 145:1057–1062
- Auger AP, Perrot-Sinal TS, McCarthy MM (2001) Excitatory versus inhibitory GABA as a divergence point in steroid-mediated sexual differentiation of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:8059–8064
- Auger AP, Tetel MJ, McCarthy MM (2002) Steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) mediates the development of sex-specific brain morphology and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:7551–7555
- Bakker J, Honda S, N. H, Balthazart J (2002a) The aromatase knock-out mouse provides new evidence that estradiol is required during development in the female for the expression of sociosexual behaviors in adulthood. *J Neurosci* 22:9104–9112
- Bakker J, Honda S, Harada N, Balthazart J (2002b) Sexual partner preference requires a functional aromatase (CYP 19) gene in male mice. *Horm Behav* 42:158–171
- Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, Szpirer C (2006) Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci* 9:220–226
- Barna B, Kuhnt U, Siklos L (2001) Chloride distribution in the CA1 region of newborn and adult hippocampus by light microscopic histochemistry. *Histochem Cell Biol* 115:105–116

- Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL, Pozzan T, Volterra A (1998) Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 391:281–285
- Bishop KM, Wahlsten D (1996) Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 21:581–601
- Camu F, Shi L, Vanlersberghe C (2003) The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drugs* 63 Suppl 1:1–7
- Chung WC, De Vries GJ, Swaab DF (2002) Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. *J Neurosci* 22:1027–1033
- Cooke BM, Breedlove SM, Jordan CL (1999) A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *PNAS* 96:7538–7540
- Davis AM, Grattan DR, Selmanoff M, McCarthy MM (1996a) Sex differences in glutamic acid decarboxylase mRNA in neonatal rat brain: implications for sexual differentiation. *Horm Behav* 30:538–552
- Davis AM, Ward SC, Selmanoff M, Herbison AE, McCarthy MM (1999) Developmental sex differences in amino acid neurotransmitter levels in hypothalamic and limbic areas of rat brain. *Neuroscience* 90:1471–1482
- Davis EC, Popper P, Gorski RA (1996b) The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res* 734:10–18
- De Vries GJ (2004) Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology* 145:1063–1068
- Delpire E (2000) Cation-chloride cotransporters in neuronal communication. *News Physiol Sci* 15:309–312
- DonCarlos LL (1996) Developmental profile and regulation of estrogen receptor (ER) mRNA expression in the preoptic area of prenatal rats. *Dev Brain Res* 20:224–233
- DonCarlos LL, McAbee M, Ramer-Quinn DS, Stancik DM (1995) Estrogen receptor mRNA levels in the preoptic area of neonatal rats are responsive to hormone manipulation. *Brain Res Dev Brain Res* 84:253–260
- Dowd BF, Forbush B (2003) PASK (proline-alanine-rich STE20-related kinase), a regulatory kinase of the Na-K-Cl cotransporter (NKCC1). *J Biol Chem* 278:27347–27353
- Driesen NR, Raz N (1995) Sex, age, and handedness-related differences in human corpus callosum observed in vivo. *Psychobiology* 23:240–247
- Flugge G, Oertel WH, Wuttke W (1986) Evidence for estrogen-receptive GABAergic neurons in the preoptic/anterior hypothalamic area of the rat brain. *Neuroendocrinology* 43:1–5
- Ganguly K, Schinder AF, Wong ST, Poo M (2001) GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition. *Cell* 105:521–532
- Gimenez I, Forbush B (2003) Short-term stimulation of the renal Na-K-Cl cotransporter (NKCC2) by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation of the protein. *J Biol Chem* 278:26946–26951
- Giovannini MG, Scali C, Prosperi C, Bellucci A, Pepeu G, Casamenti F (2003) Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 16:31–40
- Gonzalez MI, Leret ML (1992) Neonatal catecholaminergic influence on behaviour and sexual hormones. *Physiol Behav* 51:527–531
- Gorski RA, Harlan RE, Jacobson CD, Shryne JE, Southam AM (1980) Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. *J Comp Neurol* 193:529–539
- Hilton GD, Nunez JL, McCarthy MM (2003) Sex differences in response to kainic acid and estradiol in the hippocampus of newborn rats. *Neuroscience* 117:383–391
- Hoffmann C (2000) COX-2 in brain and spinal cord implications for therapeutic use. *Curr Med Chem* 7:1113–1120
- Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewicz L, Bitran D, Nishita JK, Scaletta LL (1998) Organizational and activational effects of dopamine on male sexual behavior. In: Ellis L, Ebertz L (eds) *Males, females and behavior: toward biological understanding*. Greenwood Press, pp 79–96
- Hutton LA, Gu G, Simerly RB (1998) Development of a sexually dimorphic projection from the bed nuclei of the stria terminalis to the anteroventral periventricular nucleus in the rat. *J Neurosci* 18:3003–3013
- Kudwa AE, Bodo C, Gustafsson JA, Rissman EF (2005) A previously uncharacterized role for estrogen receptor beta: defeminization of male brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:4608–4612
- Leinekugel X, Tseeb V, Ben-Ari Y, Bregestovski P (1995) Synaptic GABA<sub>A</sub> activation induces Ca<sup>2+</sup> rise in pyramidal cells and interneurons from rat neonatal hippocampal slices. *J Physiol* 487:319–329
- Leranth C, Hajszan T, MacLusky NJ (2004) Androgens increase spine synapse density in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats. *J Neurosci* 24:495–499
- MacLusky NJ, Walters MJ, Clark AS, Toran-Allerand CD (1994) Aromatase in the cerebral cortex, hippocampus, and mid-brain: ontogeny and developmental implications. *Molec Cell Neurosci* 5:691–698
- McCarthy MM, Konkle AT (2005) When is a sex difference not a sex difference? *Front Neuroendocrinol* 26:85–102
- McCarthy MM, Auger AP, Perrot-Sinal TS (2002) Getting excited about GABA and sex differences in the brain. *TINS* 25:307–312
- McEwen BS, Lieberburg I, Chaptal C, Krey LC (1977) Aromatization: Important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. *Hormones and Behavior* 9:249–263
- McKinney RA, Capogna M, Durr R, Gahwiler BH, Thompson SM (1999) Miniature synaptic events maintain dendritic spines via AMPA receptor activation. *Nat Neurosci* 2:44–49
- Moffat SD, Hampson E, Wickett JC, Vernon PA, Lee DH (1997) Testosterone is correlated with regional morphology of the human corpus callosum. *Brain Research* 767:297–304
- Mong JA, McCarthy MM (2002) Ontogeny of sexually dimorphic astrocytes in the neonatal rat arcuate. *Dev Brain Res* 139:151–158
- Mong JA, Glaser E, McCarthy MM (1999) Gonadal steroids promote glial differentiation and alter neuronal morphology

- in the developing hypothalamus in a regionally specific manner. *J Neurosci* 19:1464–1472
- Mong JA, Nunez JL, McCarthy MM (2002) GABA mediates steroid-induced astrocyte differentiation in the neonatal rat hypothalamus. *J Neuroendo* 14:1–16
- Mong JA, Kurzweil RL, Davis AM, Rocca MS, McCarthy MM (1996) Evidence for sexual differentiation of glia in rat brain. *Hormones and Behavior* 30:553–562
- Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, Reddy VV, Flores F, Petro Z, Kuhn M, White RJ, Takaoka Y, Wolin L (1975) The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Prog Horm Res* 31:295–319
- Nunez JL, Alt J, McCarthy MM (2003) A new model for prenatal brain damage: I. GABA<sub>A</sub> receptor activation induces cell death in developing rat hippocampus. *Exp Neurol* 181:258–269
- Nunez JL, Bambrick LL, Krueger BK, McCarthy MM (2005) Prolongation and enhancement of gamma-aminobutyric acid receptor mediated excitation by chronic treatment with estradiol in developing rat hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 21:3251–3261
- Obrietan K, van den Pol AN (1995) GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental reversal from Ca<sup>2+</sup> elevating to depressing. *The Journal of Neuroscience* 15:5065–5077
- Owens DF, Boyce LH, Davis MBE, Kriefstein AR (1996) Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging. *J Neurosci* 16:6414–6423
- Passafaro M, Nakagawa T, Sala C, Sheng M (2003) Induction of dendritic spines by an extracellular domain of AMPA receptor subunit GluR2. *Nature* 424:677–681
- Perrot-Sinal TS, Davis AM, Gregerson KA, Kao JPY, McCarthy MM (2001) Estradiol enhances excitatory gamma-aminobutyric acid-mediated calcium signaling in neonatal hypothalamic neurons. *Endocrinology* 143:2238–2243
- Pfaff DW, Keiner M (1973) Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *J Comp Neurol* 151:121–158
- Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC (1959) Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65:369–382
- Plotkin MD, Snyder EY, Hebert SC, Delpire E (1997a) Expression of the Na-K-2Cl<sup>-</sup> cotransporter is developmentally regulated in postnatal rat brains: a possible mechanism underlying GABA's excitatory role in immature brain. *Journal of Neurobiology* 33:781–795
- Plotkin MD, Kaplan MR, Peterson LN, Gullans SR, Herbert SC, Delpire E (1997b) Expression of the Na-K-2Cl<sup>-</sup> cotransporter BSC2 in the nervous system. *American Journal of Physiology* 272:C173–C183
- Reisert I, Pilgrim C (1995) Catecholaminergic systems and the sexual differentiation of the brain. Cellular mechanisms and clinical implications. In: Segawa M, Nomura Y (eds) *Age-related dopamine-dependent disorders*. Karger, Basel, S. 216–224
- Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pirvola U, Saarma M (1999) The K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397:251–255
- Roselli CE, Resko JA (1993) Aromatase activity in the rat brain: hormonal regulation and sex differences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 44:499–508
- Roselli CE, Ellinwood WE, Resko JA (1984) Regulation of brain aromatase activity in rats. *Endocrinology* 114:192–200
- Schwartz-Bloom RD, Sah R (2001) gamma-Aminobutyric acid(A) neurotransmission and cerebral ischemia. *J Neurochem* 77:353–371
- Shors TJ, Chua C, Falduto J (2001) Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. *J Neurosci* 21:6292–6297
- Silva MR, Oliveira CA, Felicio LF, Nasello AG, Bernardi MM (1998) Perinatal treatment with picrotoxin induces sexual, behavioral, and neuroendocrine changes in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 60:203–208
- Simerly RB (1998) Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. *Behav Brain Res* 92:195–203
- Simerly RB (2002) Wired for reproduction: Organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annu Rev Neurosci* 25:507–536
- Simerly RB, Swanson LW, Gorski RA (1985) The distribution of monoaminergic cells and fibers in a periventricular preoptic nucleus involved in the control of gonadotropin release: immunohistochemical evidence for a dopaminergic sexual dimorphism. *Brain Res* 330:55–62
- Spelke ES (2005) Sex differences in intrinsic aptitude for mathematics and science?: a critical review. *Am Psychol* 60:950–958
- Stein V, Hermans-Borgmeyer I, Jentsch TJ, Hubner CA (2004) Expression of the KCl cotransporter KCC2 parallels neuronal maturation and the emergence of low intracellular chloride. *J Comp Neurol* 468:57–64
- Todd BJ, Schwarz JM, McCarthy MM (2005) Prostaglandin-E<sub>2</sub>: a point of divergence in estradiol-mediated sexual differentiation. *Horm Behav* 48:512–521
- Vreeburg JT, van der Vaart PD, van der Shoot P (1977) Prevention of central defeminization but not masculinization in male rats by inhibition neonatally of oestrogen biosynthesis. *J Endocrinol* 74:375–382
- Weisz J, Ward IL (1980) Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses and neonatal offspring. *Endocrinology* 106:306–313
- Whalen R, Edwards D (1967) Hormonal determinants of the development of masculine and feminine behavior in male and female rats. *Anat Rec* 157:173–180

# Genetische Grundlagen von Geschlechtsunterschieden in ZNS-Funktionen

*Ian W. Craig, Caroline Loat*

- 4.1 Einführung – 64**
- 4.2 Wie bedeutsam sind Geschlechtsunterschiede in Kognition und Verhalten? – 64**
  - 4.2.1 Unterschiede im Verhalten und in schulischen Leistungen – 64
- 4.3 Erbe und Umwelt bei Gehirnentwicklung und Verhalten – 66**
  - 4.3.1 Die Rolle der Gene – 66
  - 4.3.2 Die Rolle der Umwelt – 67
- 4.4 Untersuchungen zur Gehirnanatomie zeigen biologische Grundlagen von Verhaltensunterschieden – 68**
- 4.5 Geschlechtschromosomen und Geschlechtsdetermination – 69**
- 4.6 Einfluss von Hormonen auf Gehirn und Verhalten – 70**
- 4.7 Hormonunabhängige Genwirkungen auf Gehirn und Verhalten – 71**
  - 4.7.1 Autosomale Gene – 71
  - 4.7.2 Gene auf dem Y-Chromosom – 71
  - 4.7.3 Gene auf dem X-Chromosom – 72
  - 4.7.4 Potenzielle Rolle von Genen, die der Inaktivierung entgehen – 73
  - 4.7.5 Zwillingsstudien und Inaktivierung: eine Methode zur Identifikation X-chromosomaler Gene mit Verhaltenseffekten – 76
- Literatur – 80**





Untersuchungen über den Entwicklungsverlauf zeigen übereinstimmend, dass Frauen in verbalen Fähigkeiten und in verschiedenen Schulfächern bessere Leistungen erbringen – eine oftmals unliebsame Überraschung für Männer. Aber auch im Verhalten zeigen sich prägnante Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Männer werden mit höherer Wahrscheinlichkeit gewalttätig, entwickeln häufiger Drogen- und Alkoholsucht und verfügen im Allgemeinen über schlechtere soziale Kompetenz. Andererseits neigen Frauen stärker zu Ängsten, Depressionen und Essstörungen. Diesen Unterschieden scheinen Geschlechtsdichotomien in Struktur und Funktion von Gehirn und ZNS insgesamt zugrunde zu liegen. Wir suchen nach Antworten auf die Frage, ob diese Unterschiede nur Auswirkungen von Hormonen sind oder ob es zwischen männlichen und weiblichen Gehirnen fundamentale Unterschiede der Genexpression gibt, die aus Unterschieden in ihrer Geschlechtschromosomenkonstitution resultieren.

## 4.1 Einführung

---

In den letzten Jahrzehnten haben wir bei der Gleichberechtigung von Frauen und Männern in der Gesellschaft und am Arbeitsplatz enorme Fortschritte erzielt. Auch wenn in manchen Bereichen wie z. B. Gehältern und beruflichen Rollen weiterhin Ungerechtigkeiten bestehen, herrscht die allgemeine Überzeugung, dass Gleichberechtigung der Geschlechter ein erstrebenswertes Ziel darstellt, das beträchtliche Mühen wert ist. Vor diesem Hintergrund zeigt sich jedoch immer deutlicher, dass sich Männer und Frauen sowohl in schulischen/akademischen Leistungen wie auch in einem breiten Spektrum von Verhaltensmerkmalen grundlegend unterscheiden. Es wäre auch erstaunlich, wenn die offensichtlichen anatomischen und funktionalen Dichotomien zwischen den Geschlechtern, die aus inter- und intrageschlechtlicher Selektion in der Evolution entstanden sind, nicht zumindest bis zu einem gewissen Grade Parallelen im Verhalten aufwiesen (Craig et al. 2004). Sowohl Erbe wie Umwelt tragen zu den beobachteten Geschlechtsunterschieden im menschlichen Verhalten bei.

Wir gehen davon aus, dass Gene auf den Geschlechtschromosomen, die nicht unmittelbar das Geschlecht determinieren und deren Funktionen zumindest teilweise unabhängig von hormonellen Einflüssen sind, wichtig für die Entwicklung von Geschlechtsunterschieden bei verhaltenssteuernden Gehirnfunktionen sind. Der Evolutionsprozess, der zur Entwicklung der heteromorphen X und Y Chromosomen beim Säugetier und zu einem das

männliche Geschlecht determinierenden Schalter, dem SRY-Gen führte, bedingt vielfältige Implikationen. Unter anderem sind dies unterschiedliche Profile der Genexpression im männlichen und weiblichen Geschlecht und die dazugehörige Inaktivierung der meisten Gene auf einem der beiden X-Chromosomen beim weiblichen Geschlecht. In diesem Kapitel präsentieren wir die wissenschaftlichen Belege für die Annahme, dass das X-Chromosom ein Reservoir für Gene darstellt, die dem männlichen Geschlecht Selektionsvorteile bieten, auch in Bezug auf das Verhalten. Außerdem stellen wir Ergebnisse von Zwillingsstudien vor, die zeigen, dass das Einzelgen oder die verschiedenen Gene, die an sozialer Kompetenz beteiligt sind, auf dem X-Chromosom liegen könnten. Das Kapitel schließt mit einer Diskussion über die potenziellen Beiträge jener X-chromosomal vererbten Gene, die der Inaktivierung entgehen oder die der genomischen Prägung unterliegen.

## 4.2 Wie bedeutsam sind Geschlechtsunterschiede in Kognition und Verhalten?

---

### 4.2.1 Unterschiede im Verhalten und in schulischen Leistungen

---

Viele Ansichten zu Geschlechtsunterschieden im Verhalten sind stark durch in den meisten Fällen unbegründete Stereotype geprägt. Dennoch ist inzwischen durch zahlreiche Forschungsergebnisse

belegt, dass solche Stereotype auf realen, empirisch messbaren Unterschieden zwischen Männern und Frauen in Kognition und Verhalten basieren können. Bei der Untersuchung kognitiver und verhaltensbezogener Geschlechtsunterschiede in der normalen Population wird beispielsweise konsistent beobachtet, dass Frauen bei Aufgaben zu **verbalen Fähigkeiten** wie Wortlernen und -gedächtnis besser abschneiden (z. B. Fenson et al. 1994; Kramer et al. 1997; ► Kap. 6). Signifikante Unterschiede finden sich darüber hinaus in der sehr frühen verbalen und (in geringerem Ausmaß) auch in der nonverbalen kognitiven Entwicklung, wobei sich diese Bereiche allerdings stark überlappen (Galsworthy et al. 2000).

In der frühen schulischen Entwicklung scheinen Mädchen in einer Vielzahl von Fächern überlegen zu sein, insbesondere in Fächern, für die sprachliche Fähigkeiten notwendig sind. (<http://www.standards.dfes.gov.uk> und <http://www.oecd.org/home/>). Es ist jedoch nicht klar, ob diese besseren Leistungen von Mädchen auf schnellere Entwicklung kognitiver und analytischer Fähigkeiten zurückgehen oder aus Verhaltensunterschieden resultieren, z. B. dass Mädchen im Unterricht größere Aufmerksamkeit zeigen und seltener Störungen verursachen.

#### Verhaltensunterschiede zwischen Jungen und Mädchen bei der Gruppenarbeit

In einer aktuellen Studie zum Verhalten in gemischten Schulklassen bestätigte sich die obige Vermutung bezüglich der Tendenz, störendes Verhalten zu zeigen. Es wurde festgestellt, dass während der Arbeit in Zweiergruppen signifikant mehr antisoziale Vorfälle auftraten als bei Gruppen- oder Einzelarbeit oder bei stillem Arbeiten. Am häufigsten kam es während der Gruppenarbeit zu ablenkenden Vorfällen. In 76% der Fälle gingen die Störungen von Jungen aus, von Mädchen nur in 21%. Fast all diese Interaktionen fanden zwischen gleichgeschlechtlichen Paaren statt, obwohl alle Arbeitsgruppen gemischt waren (Jones 1995; Eslea 1999; Eslea u. Rees 2001).

Für Verhaltensuntersuchungen besonders interessant ist die Beobachtung, dass schon sehr kleine

Mädchen den emotionalen Zustand eines Gegenübers durch Interpretation von dessen Gesichtsausdruck besser einschätzen können, was auf besser entwickelte **soziale und empathische Fähigkeiten** und auch auf größere Fortschritte bei der Entwicklung einer theory of mind verweist (Dunn et al. 1991; Baron-Cohen 2002).

In Fächern wie **Mathematik** und **Physik** sind Jungen in der schulischen Entwicklung leicht überlegen, was sich in besseren Noten niederschlägt. Sie können darüber hinaus später bessere Eignung für Ingenieurberufe zeigen (Lawson et al. 2004). Aber sogar hier schließen Frauen in ihrer Leistung auf. Männer sind außerdem in einigen Aufgaben überlegen, bei denen **räumliche Fähigkeiten** erforderlich sind, z. B. zeigen sie bessere Leistungen beim Kartenlesen und in verwandten Aufgaben, bei denen ein Input-operate-output-Prozess durchgeführt werden muss (Galea u. Kimura 1993; Geary 1996; Kimura 1999; ► Kap. 6). Dennoch ist die Sachlage nicht ganz so einfach, denn in manchen räumlichen Aufgaben sind Frauen den Männern überlegen, sie haben z. B. ein besseres Gedächtnis für Objekte, Orte und Landmarken als Männer, erkennbar an 60–70% besseren Leistungen in Aufgaben, die diese Fähigkeiten messen (Silverman u. Eals 1992).

Typisch für Männer ist die Fähigkeit zu »systematisieren«. Laut Baron-Cohen (2002) spiegelt dieser Begriff den männlichen Drang, die Regeln eines Systems zu analysieren, um Vorhersagen über sein Verhalten machen zu können. Baron-Cohen (2003) hat das Konzept einer **empathizing systemizing theory** entworfen, wobei Frauen besser im empathizing und Männer besser im systemizing sind; bei den meisten Individuen sind diese beiden Komponenten jedoch ausgeglichen. Aus diesem Konzept folgt, dass bestimmte Verhaltensweisen, wie sie bei Autismus und Autismus-Spektrumstörungen auftreten, auf eine extreme Ausprägung des systemizing elements hinweisen könnten (z. B. Baron-Cohen 2005).

Untersuchungen unserer nächsten Verwandten unter den Primaten zeigen einige Parallelen zu den Beobachtungen bei Menschen. Junge weibliche Schimpansen lernen durch genaue Beobachtung ihrer Mütter bestimmte Fertigkeiten, wie das Fangen von Termiten, viel schneller (Lonsdorf et al. 2004).

Der schnellere Erwerb dieser Fertigkeiten wurde mit den größeren Fortschritten von Mädchen beim Schreiben und Zeichnen verglichen. In diesem Fall werden die Unterschiede darauf zurückgeführt, dass der weibliche Nachwuchs den Müttern mehr Aufmerksamkeit widmet, während der männliche Nachwuchs mehr Zeit mit Toben und allgemein mit körperlichen Aktivitäten verbringt und leichter ablenkbar ist. Es ist vorstellbar, dass die Balgereien und rauen Spiele dabei helfen, körperliche und soziale Fertigkeiten zu entwickeln, die für die Jagd notwendig sind. Dies erinnert an das häufigere Auftreten von Aufmerksamkeitsdefiziten und Hyperaktivität bei männlichen Menschen.

#### Kooperation und Wettbewerb in Gruppen

Zu Geschlechtsunterschieden bei der Kooperation innerhalb von Gruppen und dem Wettbewerb zwischen Gruppen gibt es sehr aktuelle und interessante Befunde. Rivalität zwischen Gruppen ist in menschlichen Gesellschaften weit verbreitet und umfasst ein Spektrum, das von ritualisierter oder offener Kriegsführung über Bandenstrukturen bis hin zu Mannschaftssport reicht. Auch wenn Frauen sich manchmal daran beteiligen, tun sie dies in geringerem Maße als Männer. In einem Experiment mit strukturierten Spielen, bei denen es um Kooperation bei Transaktionen von öffentlichen Gütern ging, zeigte sich, dass das Verhalten von Männern in der Gruppe stärker durch die Annahme, man befände sich in einer Konkurrenzsituation mit rivalisierenden Gruppen, beeinflusst wurde. Frauen dagegen trugen im Allgemeinen eher zum »Wohlergehen« der Gruppe bei (van Vugt u. De Cremer 2006).

Sehr deutliche Geschlechtsunterschiede kann man auch in der Verbreitung bestimmter Verhaltensweisen und Verhaltensstörungen beobachten. Natürlich variieren die Merkmale von Individuen innerhalb eines Geschlechts stark und es gibt viele Überlappungen zwischen den Geschlechtern. Dennoch haben Studien Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten der Geschlechter für viele Merkmale demonstriert, unter anderem für die Anfälligkeit für bestimmte psychische Störungen.

Es wird allgemein beobachtet, dass Männer mit höherer Wahrscheinlichkeit aggressives und gewalttätiges Verhalten zeigen (z. B. Moffitt et al. 2001), auch wenn die in einigen Ländern momentan bei Frauen erkennbare Tendenz, es den Männern im Alkoholkonsum gleichzutun, den statistischen Geschlechtsunterschied verringern könnte. Männer werden auch mit höherer Wahrscheinlichkeit wegen Gewaltverbrechen zu Gefängnisstrafen verurteilt (<http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/>). Weiterhin wird bei Männern häufiger ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität (ADHS), geistige Retardierung, Alkoholismus, Autismus und Asperger-Syndrom diagnostiziert (► Kap. 12 und 13). Im Gegensatz dazu zeigen sich Frauen anfälliger für Angst- und Panikstörungen, depressive Störungen und Essstörungen wie Bulimie und Anorexia nervosa (Sikich u. Todd 1988; Kessler 1998; ► Kap. 14 und 19).

Die Ursachen dieser verblüffenden Unterschiede sind ein beliebtes Thema für Spekulationen und für die Forschung. Für eine fundierte Erforschung muss man allerdings die Auswirkungen evolutionärer Kräfte auf genetische und biologische Aspekte berücksichtigen, die der sexuellen Differenzierung und den Dimorphismen im Verhalten zugrunde liegen.

### 4.3 Erbe und Umwelt bei Gehirnentwicklung und Verhalten

#### 4.3.1 Die Rolle der Gene

Wie bei allen multifaktoriellen Merkmalen, ob es sich nun um Diabetes oder die Attraktivität für das andere Geschlecht handelt, herrscht Übereinstimmung, dass wahrscheinlich Erbe und Umwelt zum Phänotyp eines Individuums beitragen. Daher hängt die interindividuelle Variationsbreite für solche Merkmale zum Teil von der genetischen Ausstattung und zum Teil von Umwelteinflüssen ab. Tatsächlich liegt die **Heritabilität** (ein Maß für den Varianzanteil eines Merkmals, der bei gegebenen Umweltbedingungen auf genetische Ursachen zurückgeführt werden kann) für viele Verhaltensstörungen zwischen 40–50% (z. B. antisoziales Verhalten) und 80–90% (z. B. Schizophrenie und Störungen des autistischen

Spektrums). Sogar Merkmale, die unter der allgemeinen Bezeichnung »Temperament« zusammengefasst werden, womit ein Profil verschiedener Persönlichkeitsdimensionen beschrieben wird, haben eine Heritabilität von etwa 50% (Rutter 2006).

Der starke Einfluss der Gene auf die Gehirnentwicklung kann daher nicht ignoriert werden. Untersuchungen zur Genexpression haben gezeigt, dass im Gehirn etwa die Hälfte der ca. 30.000 charakterisierten Gene wirksam werden (z. B. Saito-Hisaminato et al. 2002). Aber auch Varianten von Genen, die nicht gehirnspezifisch wirken, können die Gehirnentwicklung schon in frühen Entwicklungsphasen grundlegend beeinflussen. Ein Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel, der durch Mutationen auf der Kodierregion des Gens PAH verursacht wird, das normalerweise in der Leber exprimiert wird, kann beispielsweise extreme Konsequenzen für den IQ haben (z. B. Guttler u. Woo 1986).

Gene sind an Aufbau und Erhaltung neuraler Netzwerke und an der Signalübertragung zwischen Synapsen beteiligt. Spannende neue Untersuchungen haben gezeigt, dass Gene die grobe Morphologie von Kopf und Gehirn beeinflussen, wie sich anhand der Charakterisierung von Einzelgenen zeigte, die an Mikrozephalie (Kopfumfang >3 Standardabweichungen unterhalb der Norm) (z. B. Woods et al. 2005) und an Sprache beteiligt sind, wie z. B. FOXP2 (Fisher et al. 2003). Außerdem kann eine Vielzahl genetischer Defekte mit Auswirkungen auf Gehirn und Verhalten auf einen einzigen Locus zurückgeführt werden, wie wir im Folgenden näher beschreiben werden. Für manche Defekte wurde inzwischen sogar das verantwortliche Gen identifiziert. Insgesamt scheint zweifelsfrei festzustehen, dass Gene die Entwicklung von Kognition und Verhalten wesentlich beeinflussen.

Daher überrascht es nicht, dass viele Versuche unternommen wurden, Gene zu identifizieren, die Intelligenz und Verhaltensstörungen zugrunde liegen. Bis vor kurzem wechselten sich Behauptungen und Gegenbehauptungen ab, so dass sich keine überzeugenden Kandidaten herauskristallisierten. Bei Schizophrenie zum Beispiel sind erst vor zwei oder drei Jahren greifbare Fortschritte erzielt worden. Verschiedene Forschergruppen haben inzwischen eine Handvoll Gene identifiziert, diese Befunde konnten auch repliziert werden (Craddock

et al. 2006). Der Grund für die langsamen Fortschritte ist möglicherweise, dass an den meisten komplexen Verhaltensweisen eine große Anzahl genetischer Faktoren beteiligt sind, wobei jeder einzelne nur einen kleinen Beitrag zum Phänotyp insgesamt leistet.

### 4.3.2 Die Rolle der Umwelt

Obwohl Heritabilitätsstudien die große Bedeutung von Genwirkungen zeigen, weisen sie auch darauf hin, dass die Umwelt einen großen Varianzanteil beim Verhalten erklärt. Es gibt zahlreiche Belege für den enormen Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf die langfristige Entwicklung. Die Rolle einiger Gene für Verhaltensstörungen wurde sogar erst geklärt, nachdem die Auswirkungen der Umwelt einkalkuliert worden waren. Zwei passende Beispiele sollen diesen Punkt illustrieren. Seit langer Zeit ist bekannt, dass Opfer von frühkindlich erlebtem Missbrauch und Gewalt oft selbst ähnliche Verhaltensweisen zeigen, sobald sie Eltern werden – der sog. »Teufelskreis der Gewalt«. In der ersten Studie hierzu konnten Caspi et al. (2002) zeigen, dass diese Reaktion von einer genetischen Variation des Monoaminoxidase-Gens (MAOA) abhängt. Mehr zur Interaktion von Genen und Umwelt folgt in einem der nächsten Abschnitte.

Das zweite Beispiel stammt aus Untersuchungen zu Depressionen. Auch hier wurde festgestellt, dass Stress in Form verschiedener Lebensereignisse wie Tod der Eltern, Verlust des Partners oder erhebliche Geldprobleme häufig einer klinischen Depression vorausgehen. In derartigen Situationen scheint eine weit verbreitete hochaktive Variante des Gens, das für den Serotonin-Transporter kodiert, ein gewisses Maß an Schutz zu bieten. Träger der niedrigaktiven Variante dieses Gens haben dagegen ein erheblich größeres Risiko, Symptome einer klinischen Depression zu entwickeln (Caspi et al. 2003). Dieser Befund konnte in einer späteren Studie repliziert werden (Kim-Cohen et al. 2006).

Diese beiden Beispiele illustrieren, wie wichtig es ist, Umwelt und genetischen Hintergrund sowie deren Interaktion zu berücksichtigen, wenn man die Komplexität von Verhalten entschlüsseln möchte.

#### 4.4 Untersuchungen zur Gehirnanatomie zeigen biologische Grundlagen von Verhaltensunterschieden

Aber zurück zur Betrachtung von Geschlechtsunterschieden in ZNS-Funktionen und im Verhalten. Es gibt deutliche Unterschiede zwischen den Gehirnen von Männern und Frauen, am augenscheinlichsten ist der **Größenunterschied**, wobei das männliche Gehirn im Durchschnitt 11% schwerer ist (► Kap. 5). Ob dieser Unterschied signifikant bleibt, wenn man die Unterschiede in der durchschnittlichen Körpergröße der Geschlechter berücksichtigt, wurde vielfach diskutiert (Swaab u. Hofman 1984; Hines 2004). Jedoch ist das weibliche Gehirn keinesfalls nur eine verkleinerte Version des männlichen. Doppelecho-Magnetresonanztomographie (MRT) bei gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren zeigte, dass Frauen einen größeren Prozentanteil **grauer Substanz** aufweisen als Männer. (Die graue Substanz umfasst Nervenzellkörper und Dendriten, die weiße Substanz dagegen die axonalen Verbindungsfasern.) Außerdem verteilt sich die graue Substanz bei Frauen symmetrisch auf beide Hemisphären, während bei Männern der Prozentsatz grauer Substanz in der linken Hemisphäre höher ist.

Diese Resultate stimmen mit früheren Beobachtungen überein, dass Frauen eine geringere hemisphärische Spezialisierung aufweisen (Hiscock et al. 1995). Angesichts der anerkannten Befunde, dass die linke Hemisphäre für verbale und die rechte für räumliche Verarbeitungsprozesse dominant ist, besteht hier bezüglich der offensichtlichen Implikationen für Geschlechtsunterschiede bei kognitiven Funktionen weiterer Forschungsbedarf (z. B. Johnson et al. 2002).

Neuere bildgebende Studien haben Geschlechtsunterschiede in der zerebralen Entwicklung und der Gehirnfunktion während der Adoleszenz beschrieben (Yurgelun-Todd et al. 2002). Außerdem weisen manche Gehirnregionen Geschlechtsunterschiede im Volumen auf, beispielsweise sind die frontalen und medialen paralimbischen Kortizes bei Frauen größer. Im Gegensatz dazu sind der frontomediale Kortex, die Amygdala und der Hypothalamus bei Männern größer (z. B. Witelson 1991). Solche Größenunterschiede können beträchtlich sein: Der

dritte interstitielle Nucleus des anterioren Hypothalamus, INAH3, eine Zellgruppe in der medialen präoptischen Region des Hypothalamus, ist z. B. bei Männern dreimal so groß (LeVay 1991).

Weitere Unterschiede könnten mit kognitiven Geschlechtsunterschieden zusammenhängen, beispielsweise sind bei Frauen die an Sprachfunktionen beteiligten Wernicke- und Broca-Areale im Vergleich zu Männern proportional größer. Andere Beispiele sind der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus, die Massa intermedia und manche Areale des Neokortex (Witelson 1991).

Die insgesamt überzeugendsten Geschlechtsunterschiede betreffen den Grad der **Lateralisierung**, Befunde dazu stammen von Patienten mit Hirnläsionen. Ältere Studien zeigten, dass bei Frauen die Leistung in verbalen Aufgaben sowohl durch links- wie rechtshemisphärische Schädigung beeinträchtigt wird, bei Männern jedoch nur durch Schädigung der linken Hemisphäre, was die Annahme einer stärkeren Rechts-Links-Spezialisierung bei Männern unterstützt (Kimura u. Harshman 1984). Diese Unterschiede lassen sich teilweise dadurch erklären, dass bei Frauen Teile des Corpus callosum, eines großen Nervenfasersystems, das die Hemisphären verbindet, stärker ausgeprägt sind, wodurch die interhemisphärische Kommunikation verbessert werden könnte (Holloway et al. 1993). Weiterhin gibt es Belege für Geschlechtsunterschiede in der anterioren/posterioren Organisation des Gehirns, da Aphasien bei Frauen öfter nach Schädigung der vorderen Gehirnregionen auftreten, bei Männern dagegen, wenn die Schädigung eher hinten liegt (z. B. Kimura 1992).

Interessante Untersuchungen eines ausgeprägten Geschlechtsdimorphismus des Gesangssystems im Gehirn von Zebrafinken haben gezeigt, dass bei männlichen Vögeln sowohl Muskeln wie Hirnregionen, die den Gesang steuern, vergrößert sind. Offenbar wird die geschlechtsspezifische Entwicklung dieses Merkmals durch gehirninterne Faktoren reguliert – wahrscheinlich durch die Expression von Genen auf den Geschlechtschromosomen, die wiederum den Östradiolspiegel beeinflussen oder auf Östradiol reagieren. Die Maskulinisierung dieses Merkmals erfolgt daher unabhängig von Testosteron, das in den Testes produziert wird (Wade u. Arnold 2004). Weitere direkte Effekte von ge-

schlechtschromosomalen Genen auf Gehirn und Verhalten werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

Sogar bei *Drosophila* wurde ein spezielles Gen gefunden, das Geschlechtsunterschiede der neuronalen Verschaltungen im Gehirn determiniert. Man fand einen Zusammenhang zwischen dem Genprodukt des entsprechenden Lokus (*fru*) und der Produktion bestimmter Neuronen, deren Anzahl und Projektionsmuster sich zwischen den Geschlechtern stark unterscheiden. Das *fru*-Gen fördert die Entwicklung von Neuronen mit für männliche Gehirne spezifischen Dendritenbäumen, während der Entwicklung weiblicher Gehirne sterben diese Neuronen ab. Diese besonderen Neuronen sollen für das männliche heterosexuelle Werbeverhalten von Bedeutung sein (Kimura et al. 2005).

Insgesamt gesehen ist es daher wohl unvermeidlich, dass die Entwicklung männlicher und weiblicher Gehirne unterschiedlichen Pfaden folgt. Obwohl allgemein anerkannt ist, dass den Geschlechtshormonen eine wichtige Rolle für die Steuerung solch dimorpher Entwicklungsprofile zukommt, kann auch die Expression von Genen, die unabhängig von Hormoneinflüssen sind, bedeutsame geschlechtsspezifische Auswirkungen haben. Es sei angemerkt, dass es a priori keinen Grund gibt, weshalb eine direkte genetische Steuerung der geschlechtlichen Differenzierung des Verhaltens sich nicht unabhängig von der hormonellen Steuerung entwickeln sollte.

#### 4.5 Geschlechtschromosomen und Geschlechtsdetermination

Man nimmt an, dass die menschlichen X- und Y-Chromosomen, die sich inzwischen in ihrer Form und Genausstattung sehr stark unterscheiden, von einem ursprünglich homologen Paar abstammen. Die erst kürzlich durchgeführte Charakterisierung der praktisch vollständigen Sequenz beider Chromosomen (Rozen et al. 2003; Skaletsky et al. 2003; Ross et al. 2005) beleuchtete einige wesentliche Besonderheiten. Neben den pseudoautosomalen Regionen des X-Chromosoms an den Enden des kurzen (PAR1 auf Xpter) und des langen (PAR2 auf Xqter) Arms existieren noch weitere homologe Re-

gionen. Auf den **pseudoautosomalen Regionen** befinden sich etwa ein Dutzend Gene, die meisten davon auf PAR1. Diese Regionen ermöglichen lokale Paarung und die obligatorische Rekombination innerhalb von PAR1 zwischen X- und Y-Chromosom während der Meiose. Die DNA zwischen den beiden PAR des Y-Chromosoms wird als **männlich-spezifische Region** (MSR) bezeichnet und enthält Sequenzen, die hauptsächlich für das Y-Chromosom spezifisch sind. Sie enthält darüber hinaus sehr lange Palindrome, die intrachromosomale Rekombination und DNA-Konvertierung begünstigen könnten (Rozen et al. 2003; Skaletsky et al. 2003). Ein großer Teil des langen Arms des Y-Chromosoms bleibt über den Zellzyklus relativ kondensiert. Diese sog. **heterochromatische Region** kann interindividuell Größenunterschiede aufweisen, ohne dass dies erkennbare Auswirkungen auf den Phänotyp hat. Das verbleibende **euchromatische Segment** der MSR enthält nur etwa 23 Mb und trägt die Information für etwa 80 proteinkodierende Einheiten, die für verschiedene Proteine und Mitglieder der Proteinfamilie kodieren (Skaletsky et al. 2003).

Individuen mit funktionsfähiger Chromosomenkonstitution, denen nur der kurze Arm des Y-Chromosoms fehlt, schlagen den weiblichen Entwicklungsweg ein (das weibliche Geschlecht wird daher auch als das »vorgegebene« Geschlecht bezeichnet). Ein Gen, **SRY**, das sich auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms unmittelbar unterhalb von PAR1 befindet, bildet den Hauptschalter, welcher die Kaskade der männlichen Entwicklung auslöst. Wenn es bei der männlichen Meiose in dieser Region zu einem illegitimen Crossing-over zwischen X- und Y-Chromosom kommt, kann SRY möglicherweise auf das X-Chromosom verschoben werden. Wenn dieses X-Chromosom mit der Translokation auf den Nachwuchs vererbt wird, kann ein männliches Lebewesen mit einer klaren XX-Chromosomenkonstitution entstehen. Die grundlegende Bedeutung von SRY wurde demonstriert, indem man ein kleines (14 Kb) DNA-Fragment des Maus-Homologs *Sry* in befruchtete Eier injizierte. Nach Verpflanzung dieser Eier in pseudoschwangere Mäuse entwickelte sich ein Teil der XX-chromosomalen Mäuse zu Männchen, der einzige erkennbare Unterschied war Unfruchtbarkeit

(Koopman et al. 1991). Eine Annahme besagt, dass SRY die vorgegebene Entwicklung von Ovarien, denen der autonome Eintritt von Keimzellen in die Meiose vorausgeht, blockiert, indem es vor Beginn der Meiose die Ausbildung von Hodensträngen initiiert, dadurch werden Keimzellen in den Strängen sequestriert und deren Meiose gehemmt (Yao et al. 2002).

Obwohl SRY oft als der »Hauptschalter« bezeichnet wird, erfordert die geschlechtliche Differenzierung die Beteiligung und Interaktion weiterer Gene in einer komplexen Abfolge. In Abwesenheit von SRY schaltet das X-chromosomale Gen **DAX1**, das einen Rezeptor für den Testis-determinierenden Faktor kodiert, die Gene für männliche Entwicklung aus. Daraufhin kommt es unter Beteiligung der Gene für weibliche Entwicklung zur Ausbildung von Ovarien. Wenn jedoch durch Duplikation der DAX1-Region eine doppelte Dosis des Genprodukts entsteht, kann dies bei einem XY-männlichen Individuum zur Geschlechtsumkehr führen (Bardoni et al. 1994). Ebenso kann die transgene Überexpression von DAX1 bei Mäusen mit einem Y-Chromosom, auf dem sich ein »schwaches« Sry befindet, zur Entwicklung von XY-Weibchen führen (Swain et al. 1998). Ebenfalls auf dem X-Chromosom befindet sich das Gen (AR), das für den Androgenrezeptor kodiert, an 17-Hydroxytestosteron bindet und notwendig ist, damit das Hormon die Zielgene im Zellkern beeinflussen kann. Mutationen, die die Funktion des Rezeptors blockieren, führen zur Entwicklung von Individuen mit testikulärer Feminisierung (TFM). Diese sind äußerlich phänotypisch weiblich, aber unfruchtbar mit innen liegenden primitiven Testes.

Neben den Genen, die sich bei Säugern auf den Geschlechtschromosomen befinden, wurden verschiedene weitere Gene identifiziert, die an der komplexen Kaskade der Geschlechtsdetermination beteiligt sind. Das Expressionsniveau der Gene SOX9 (Chromosom 17), SF1 (steroidogener Faktor 1; Chromosom 9); WT1 (Wilms-Tumor-1-Gen; Chromosom 11), WNT4 (Wingless-Genfamilie Mitglied 4; Chromosom 1) und AMH (Anti-Müllersches-Hormon, Chromosom 19) scheint ebenfalls zur Geschlechtsdeterminierung beizutragen (z. B. Luo et al. 1994; Morohashi et al. 2000; Nachtigal et al. 1998; Jordan et al. 2001; Mishina et al.

1996). Vor kurzem wurde außerdem die Bedeutung der Transkriptionsfaktoren WNT4, GATA4 und FOG1 für die Gonadenentwicklung aufgezeigt (Jordan et al. 2001; Tevosian et al. 2002).

Die Rolle von Hormonen und hormonunabhängigen Wirkungen der Geschlechtschromosomen wird im Folgenden in separaten Abschnitten dargestellt.

#### 4.6 Einfluss von Hormonen auf Gehirn und Verhalten

Frühe Tierexperimente zeigten eine Schlüsselrolle für **Testosteron** und vermutlich auch für seinen aktiveren Metaboliten, 5-Alpha-Dihydroxytestosteron (DHT, der bei der Bindung an den Androgenrezeptor mindestens dreimal potenter als Testosteron ist) als Auslöser einer typisch männlichen Gehirnentwicklung. Ihre Einwirkung fördert die Ausbildung anatomischer Geschlechtsunterschiede und in der Folge geschlechtlich dimorphe Verhaltensweisen und Funktionen (z. B. Goy u. McEwen 1980; Arnold u. Gorski 1984).

Veränderungen der Gonadenhormone können grundlegende Auswirkungen auf das Verhalten haben. Das vielleicht bekannteste Beispiel für die Wirkung von Testosteron auf Verhalten ist die Kastration männlicher Tiere; durch Kastration wird die Produktion von Gonadenhormonen gestoppt, der Sexualtrieb und das Aggressionsverhalten verringert. Wenn man einer kastrierten Ratte jedoch Testosteron verabreicht, zeigt sie mit höherer Wahrscheinlichkeit Aufreitverhalten auf empfängnisbereiten Weibchen und Aggressionsverhalten gegenüber anderen Männchen. Darüber hinaus spielt aber auch die zeitliche Steuerung der Testosteroneinwirkung eine große Rolle. Bei der Geburt kastrierte Ratten zeigen nach Verabreichung von Testosteronproprianat im Erwachsenenalter dennoch weniger Angriffsverhalten als Kontrolltiere. Wenn diese kastrierten Tiere aber bereits seit der Geburt Testosteron erhielten, entsprach ihr Angriffsverhalten dem der Kontrolltiere (einen Überblick über die frühen Forschungsergebnisse gibt Herbert 1977). Diese Studien demonstrieren daher, dass Steroidhormone ihre Wirkungen auf Verhalten einerseits über Gehirnorganisation und -entwicklung entfal-

ten, andererseits auch durch direkte funktionale Einflüsse der zirkulierenden Hormone.

Bei Nagetieren wurde festgestellt, dass ein typisch männliches Hormonniveau in frühen Entwicklungsphasen die Entwicklung einer typisch männlichen neuralen Struktur in verschiedenen geschlechtlich dimorphen Regionen des Gehirns wie dem präoptischen Areal (POA) fördert (Norden et al. 1985; Dohler et al. 1984). Darüber hinaus sind diese Unterschiede unabhängig vom adulten Hormonniveau (Übersicht in Arnold u. Gorski 1984; ► Kap. 2). Erst kürzlich wurde deutlich, dass Veränderungen des Hormonstatus während Pubertät und Kindheit die Struktur und Funktion neuraler Schaltkreise wahrscheinlich dauerhaft beeinflussen (Sisk u. Zehr 2005).

Allerdings beobachteten Grunt und Young bereits im Jahr 1953, dass bei kastrierten Meerschweinchen individuelle Verhaltensunterschiede auch nach Gabe von Testosteronersatz erhalten blieben. Diese Befunde legen nahe, dass Unterschiede in den genetischen Vorgaben die Effekte von Veränderungen im Steroidniveau modulieren können. Tatsächlich zeigten Untersuchungen mit Mäusen (Compaan et al. 1993) genetische Unterschiede in der Empfänglichkeit für Testosteron und Östradiol, die pränatal eine zentrale Rolle bei der Organisation der Entwicklung steroidabhängiger neuraler Systeme spielen.

## 4.7 Hormonunabhängige Genwirkungen auf Gehirn und Verhalten

### 4.7.1 Autosomale Gene

Obwohl sich die Erforschung von Genwirkungen auf Geschlechtsunterschiede schwerpunktmäßig auf die Geschlechtschromosomen konzentriert, gibt es überzeugende Belege dafür, dass in frühen Entwicklungsphasen auch autosomale Loci beteiligt sind. Dewing et al. (2003) fanden durch Transkriptanalyse mittels Mikroarray oder RT-PCR in den Gehirnen männlicher und weiblicher Mäuse (10,5 Tage nach der Begattung, also bevor Gonadenhormone die Entwicklung beeinflussen können) mehr als 50 über das Genom verteilte Gene, die bei ihrer Expression Geschlechtsunterschiede

aufwiesen. Also können sowohl geschlechtschromosomale wie autosomale Gene direkten Einfluss auf die frühe geschlechtliche Differenzierung des Gehirns nehmen, und zwar unabhängig von den offensichtlicheren, hormonell gesteuerten Einflüssen. Dieser Einfluss von Genen auf die Gehirnentwicklung könnte auf ihren potenziellen Rollen bei der Transkription und der Kontrolle der Translation basieren. Da beim Menschen die Sekretion von Testosteron und Östrogen erst 7–8 Wochen nach der Empfängnis beginnt, haben Gene in diesem Zeitfenster die Gelegenheit, hormonunabhängige Wirkungen zu entfalten.

### 4.7.2 Gene auf dem Y-Chromosom

Man könnte meinen, dass definitionsgemäß alle Gene, die auf der nicht-pseudoautosomalen Region des Y-Chromosoms liegen, nur bei Männern exprimiert werden. Im Grunde ist dies auch richtig. Komplizierter wird die Angelegenheit allerdings dadurch, dass für einige dieser Loci Pendanten auf dem X-Chromosom existieren; da diese aber normalerweise genügend Unterschiede aufweisen, sind auch ihre Genprodukte unterscheidbar und ihre Expressionsprofile und Funktionen meist verschieden. Einige dieser Gene sind an Produktion und Reifung der Spermien beteiligt, weitere werden in anderen Geweben exprimiert. Xu et al. (2002) haben mittels RT-PCR die Expression von acht derartigen X-Y-homologen Genen im Gehirn von Mäusen 13,5 Tage nach der Begattung, bei der Geburt und im adulten Tier untersucht. Transkripte von sechs Y-chromosomalen Genen wurden in einer oder sogar mehreren Entwicklungsphasen entdeckt (Usp9y, Ube1ly, Uty, Smcy, Dby und Eif2s3y). Zu beachten ist dabei, dass diese Gene unabhängig von testikulären Sekretionen wirken, denn sie werden in ähnlicher Form auch in experimentell erzeugten XY-weiblichen Mäusen exprimiert. In den Untersuchungen zu hormonunabhängiger Genexpression im Mäusegehirn, die im vorigen Abschnitt beschrieben wurden, waren zwei Y-chromosomale Gene in männlichen Gehirnen stärker exprimiert: Dead Box Polypeptid (Dby) und der eukaryotische Transkriptionsfaktor (Eif2s3y) (Dewing et al. 2003).



SRY wird nicht nur in den Hoden, sondern auch in weiteren Geweben exprimiert. Besonders interessant im Hinblick auf seine Funktionen ist dabei seine Expression im Gehirn. Das äquivalente Gen bei Ratten, *Sry*, wird in der Substantia nigra exprimiert (einer Gehirnregion, die normalerweise an motorischen Funktionen beteiligt ist). Dewing et al. (2006) schalteten mittels RNAi (RNA-Interferenz oder -Hemmung) Injektionen die Genfunktion reversibel aus und konnten so zeigen, dass derart behandelte Ratten motorische Probleme entwickeln, die einigen der Symptome von Morbus Parkinson beim Menschen ähneln. Obwohl dieser Befund etwas überraschend ist, da zu erwarten war, dass *Sry* eher typisch männliche Verhaltensweisen anstelle von motorischen Funktionen beeinflusst, ist denkbar, dass die Expression von *Sry* in frühen Entwicklungsstufen oder in anderen Gehirnregionen andersartige Konsequenzen haben kann.

#### 4.7.3 Gene auf dem X-Chromosom

Während man das männliche Geschlecht an der Kombination eines Y-Chromosoms mit einem einzelnen X-Chromosom erkennt, besitzt das weibliche Geschlecht zwei Kopien des X-Chromosoms, die sich genetisch unterscheiden können. Beide Kombinationen haben unmittelbare Auswirkungen auf den Beitrag des X-Chromosoms zu Gehirnentwicklung und Verhalten. Zunächst hat die männliche Hemizygotie zur Folge, dass die Selektion von evolutionär vorteilhaften rezessiven X-chromosomalen Allelen bei ihrem ersten Auftreten bevorzugt im männlichen Geschlecht erfolgt. Ross et al. (2005) fanden 32 **MAGE-Gene** (Genorte mit Wirkung auf die Antigenproduktion in Testis und Tumoren) auf dem X-Chromosom, aber nur vier im übrigen Genom. Ihrer Ansicht nach erklärt sich dieses Phänomen möglicherweise mit einer Fixation von Genen mit rezessiven Allelen, die vorteilhaft für Männer sind, auf dem X-Chromosom. Dies träfe insbesondere zu, wenn diese Gene noch dazu irgendwelche schädlichen Wirkungen bei Frauen hätten. Basierend auf der Annahme, dass bei Männern eine Selektion auf kognitive Fähigkeiten stattfindet, äußerten Zechner et al. (2001) eine ähnliche Vermutung für an Kognitio-

nen beteiligten Genen. Es ist zu erwarten, dass weitere Gene, die an geschlechtsselektierten Merkmalen und Verhaltensweisen beteiligt sind, ähnliches Verhalten zeigen. Beeindruckende Belege hierfür stammen aus der detaillierten Sequenzanalyse des menschlichen X-Chromosoms.

Zweitens hat Hemizygotie des X-Chromosoms bei männlichen Lebewesen zur Folge, dass sich schädliche X-chromosomale Mutationen bei ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit im Phänotyp zeigen – ein gutes Beispiel dafür ist Hämophilie. Einige dieser Mutationen haben schwere Auswirkungen auf Verhalten und Kognition. Die Debatte über die mögliche Konzentration von Kognitionsgenen auf dem X-Chromosom ist derzeit sehr aktuell. Als Beleg dafür wird unter anderem angeführt, dass Gene, die geistige Retardierung verursachen, in großer Zahl auf dem X-Chromosom liegen, verglichen mit ihrer Konzentration auf Autosomen (Ropers et al. 2003; Ropers u. Hamel 2005). Die Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) benennt 25 X-chromosomale Loci, die mit geistiger Retardierung im Allgemeinen zusammenhängen (bezeichnet als nicht-syndromale XGR) sowie 15 für geistige Retardierung, die im Zusammenhang mit definierten Syndromen stehen (bezeichnet als syndromale XGR) – ► <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.

Die Relevanz dieser Ergebnisse muss vor dem Hintergrund beurteilt werden, dass etwa die Hälfte aller Gene im Gehirn exprimiert werden und viele davon bei Defekten zu geistiger Retardierung führen. Obwohl die X-chromosomal vererbte geistige Retardierung (XGR) für den Hauptanteil des um 30–50% höher liegenden Anteils geistiger Retardierung bei Männern verantwortlich sein soll und die meisten der bisher identifizierten Gene nur einen sehr geringen Anteil der Fälle erklären, scheint bei etwa 6% der betroffenen Familien nur ein einziges Gen für eindeutig X-chromosomal vererbte geistige Retardierungen verantwortlich zu sein (Mandel u. Chelley 2004). Die Autoren schlussfolgern, dass die monogene XGR bei männlicher geistiger Retardierung eine erheblich geringere Prävalenz hat als bisher angenommen. In den letzten Jahren wurde das X-Chromosom auch in Verbindung mit verschiedenen anderen Merkmalen wie Homosexualität, affektiven Störungen und antisozialem

Verhalten gebracht, was zum Teil kontrovers diskutiert wurde (Craig et al. 2004).

Zwei X-chromosomale Gene, die verstärkt im weiblichen Gehirn transkribiert werden, wurden im Gehirn der Maus durch eine Analyse von mRNA-Profilen vor Beginn der Gonadenentwicklung identifiziert. Dabei handelt es sich um die Gene für den eukaryotischen Transkriptionsfaktor Eif2s3x und für ein Tetratricopeptid-Repeat (TPR)-Protein, Utx, von dem angenommen wird, dass es an Protein-Protein-Interaktionen beteiligt ist (Dewing et al. 2003); zusätzlich zum XIST-Gen, das nur von dem inaktiven X-Chromosom exprimiert wird und daher spezifisch weiblich ist. Interessanterweise zeigte ein X-chromosomales Gen auch stärkere Expression in männlichen Gehirnen: Cbp/p300 interacting transactivator 1 (das Homologe beim Menschen wird auch als melanozyten-spezifisches Gen 1, MSG1, bezeichnet, es befindet sich auf Xp 13.1).

Die häufigste erbliche Ursache geistiger Retardierung ist das Fragile-X-Syndrom, das bei Männern mit einer Inzidenz von etwa 1:4000 auftritt (Turner et al. 1996). Das Syndrom wird durch die Expansion eines CGG-Trinukleotids in der 5' untranslatierten Region von Exon 1 des X-chromosomalen FMR1-Gens auf mehr als 200 Repeats verursacht. Diese Mutation führt zur Methylierung des Promotor-Abschnittes des Gens und zur Stilllegung des FMR-Proteins (FMRP). FMRP ist ein selektives RNA-bindendes Protein, das einen Messenger-Ribonukleoprotein (mRNP)-Komplex erzeugt, der mit Polyribosomen im Gehirn assoziiert ist und die Proteintranslation sowohl in vitro (Laggerbauer et al. 2001) wie auch in vivo (Li et al. 2001; Stefani et al. 2004) unterdrücken kann. Es wird angenommen, dass die proximale Ursache der geistigen Retardierung beim Fragilen-X-Syndrom in einer Fehlsteuerung der Translation von verschiedenen, normalerweise mit FRMP-assoziierten mRNA sowie von Signaltransduktionsmolekülen liegt (Brown et al. 2001; Miyashiro u. Eberwine 2004; Zalfa u. Bagni 2004).

Die Auftretenshäufigkeit von Repeat-Expansionen dieser Länge in der Population ist zwar signifikant (1 in 4000), aber nicht ausreichend, um Geschlechtsunterschiede in der Kognition erklären zu können. Allerdings mehren sich Hinweise, dass

auch Repeat-Expansionen mit deutlich geringerer Länge eine Beeinträchtigung geistiger Fähigkeiten verursachen können. Youings et al. (2006) fanden in ihrer groß angelegten Studie beispielsweise ein erhöhtes Vorkommen von sog. Grauzonenallelen (41–55 Repeats) und Prämutationen (55–200 Repeats) in einer Stichprobe von Jungen, die sonderpädagogische Förderung benötigen. Die beiden Genotypen zusammengenommen hatten eine Häufigkeit von 4,4% in der Stichprobe, verglichen mit 2,9% bei den Müttern der Jungen. Darüber hinaus konnten wir kürzlich in einer männlichen Stichprobe von Kindern (4- bis 7-Jährige) und Heranwachsenden eine signifikante negative Korrelation zwischen Allel-Länge und dem Normwert für den IQ und für allgemeine kognitive Fähigkeiten feststellen. Die Vermutung liegt daher nahe, dass auch bei Allel-Längen, die im Normalbereich liegen, längere Repeats Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit verursachen können (Loat et al. 2006).

#### 4.7.4 Potenzielle Rolle von Genen, die der Inaktivierung entgehen

Untersuchungen zur **X-Inaktivierung** bieten einerseits eine Methode, um ein potenzielles relatives Ungleichgewicht zwischen dem X-chromosomalen Gen-Output von Männern und Frauen festzustellen, andererseits einen theoretischen Ansatz, um anhand von Zwillingstudien X-chromosomale Gene mit Verhaltenseffekten zu finden.

Man geht davon aus, dass die X- und Y-Chromosomen die evolutionären Nachfahren eines ursprünglich homologen Chromosomenpaares sind und dass das Y-Chromosom wahrscheinlich durch eine Reihe von Deletionen und Umlagerungen gestrafft wurde, deren potenziell schädliche Auswirkungen durch das Vorhandensein äquivalenter Informationen auf dem X-Chromosom maskiert wurde. Die entstandenen Mutationen können daher selektionsneutral sein oder durch ihre Effekte auf die Spermienreifung und/oder -beweglichkeit sogar einen Selektionsvorteil bieten. Im Endergebnis käme es dabei zu einer reduzierten Genauigkeit, die letztlich zu beträchtlichen Gendosis-Unterschieden zwischen den Geschlechtern führt.

Eine Theorie nimmt daher an, dass zum Zweck der Dosiskompensation derjenige Teil des X-Chromosoms inaktiviert wird, der keine dem Y-Chromosom äquivalente Information enthält.

Zur X-Inaktivierung kommt es in einer Frühphase der embryonalen Entwicklung. In jeder Zelle werden dabei normalerweise nach dem Zufallsprinzip alle X-Chromosomen außer einem inaktiviert. Die Zelllinien, die von jeder Elternzelle abstammen, behalten dieses Muster der Inaktivierung entweder des väterlichen oder des mütterlichen X-Chromosoms bei. Der kritische Genlocus, XIST, befindet sich im X inactivation center auf Xq 13 und wird nur vom inaktiven X-Chromosom exprimiert. Offenbar verteilen sich die nicht-translatierten Transkripte und bedecken das gesamte Chromosom, wodurch es zur initialen Abschaltung der Transkription kommt. Aufrechterhalten wird diese Blockade wahrscheinlich auf jedem einzelnen Locus durch Prozesse, an denen DNA-Methylierung und Histonmodifikationen beteiligt sind (z. B. Okamoto et al. 2004). Allmählich stellt sich jedoch heraus, dass diese **Inaktivierung unvollständig** ist, so dass außer den pseudoautosomalen Abschnitten viele Gene teilweise oder vollständig der Inaktivierung entgehen. Solche »Flüchtlinge« werden daher in weiblichen Lebewesen stärker exprimiert als in männlichen, was möglicherweise die genetische Dichotomie zwischen den Geschlechtern vergrößert und zu Geschlechtsunterschieden im Verhalten beiträgt. Verschiedene Gene, die proximal zu PAR1 liegen, entgehen entweder vollständig oder partiell der Inaktivierung (dazu gehört auch das Kallman-Syndrom-Gen KAL1, und das Steroidsulfatase-Gen STS). Der Mensch besitzt für keines dieser Gene Homologe auf dem Y-Chromosom, obwohl das Y-Chromosom funktionslose Pseudogene beherbergt (z. B. Disteche 1995, 1999). Spekulationen zufolge könnten solche Loci Teil einer größeren pseudoautosomalen Region gewesen sein, die durch eine Serie von Chromosomenveränderungen, wie z. B. perizentrische Inversionen der ursprünglichen Y-Chromosomen, verloren gegangen sind (Fraser et al. 1987; Page et al. 1987; Lahn u. Page 1999). Grob gesagt stellt X-Inaktivierung daher das Mittel dar, durch das die Geschlechter einander in ihrer Genexpression ähnlicher werden. Sie bietet

jedoch auch eine Basis für das Entstehen von Geschlechtsunterschieden als Folge von Expressionsunterschieden bei Genen, die der Inaktivierung entgangen sind. Daher ist es wichtig, die Anzahl, Gewebespezifität und Funktion derjenigen Gene zu ermitteln, die der Inaktivierung entgehen, um so die Relevanz dieses Phänomens richtig einschätzen zu können.

Die Interpretation von X-Inaktivierungsprofilen bringt einige Komplikationen mit sich, insbesondere wenn man bedenkt, dass potenziell etwa 1000 X-chromosomale Gene zu überprüfen sind. Abgesehen von Untersuchungen, die sich auf ein einziges oder wenige Gene konzentrierten, waren die hauptsächlich verwendeten Methoden:

- RT-PCR (eine Technik, mit der die relative Konzentration von RNA-Transkripten bestimmt werden kann) an somatischen Mensch/Maus- oder Mensch/Hamster-Zellhybriden mit einem inaktiven menschlichen X-Chromosom
- Verwendung von Mikroarrays zum Vergleich der Expressionsverhältnisse zwischen Männern und Frauen
- Seit kurzem die allelspezifische Transkriptanalyse (z. B. Carrel et al. 1999; Craig et al. 2004; Carrel u. Willard 2005)

Jeder dieser Ansätze ist nur eingeschränkt für Untersuchungen von Gehirn und Verhalten des Menschen verwendbar. Zunächst einmal variieren Ausmaß und Bandbreite der X-Inaktivierung in den verschiedenen Spezies, was einfache Vergleiche zwischen Experimentaltieren und Menschen unmöglich macht. Außerdem tritt die Inaktivierung in unterschiedlichen Geweben in verschiedenen Phasen ein und kann daher gewebespezifische Unterschiede aufweisen. Untersuchungen zur Expression eines inaktivierten X-Chromosoms in somatischen Zellhybriden haben nur begrenzte Aussagekraft, da sie keine quantitativen Daten liefern und der Inaktivierungsstatus des X-Chromosoms in Hybridzellen nicht notwendigerweise repräsentativ für das X-Chromosom in normalem menschlichen Gewebe ist. Die Untersuchung frischer Gewebe mit Mikroarrays beschränkt sich beim Menschen auf Fibroblasten oder aus dem Blut gewonnene Zellen, außerdem beschränkt sich die Aussagekraft der Methode auf Gene, die darin auf signifikantem

## 4.7 · Hormonunabhängige Genwirkungen auf Gehirn und Verhalten

Niveau exprimiert werden. Dennoch ergeben sich bei einer Kombination der beiden Ansätze starke Überlappungen, wenn man die signifikantesten Beobachtungen aus der Mikroarray-Studie (Craig et al. 2004) mit dem Ergebnis der RT-PCR-Studien zu somatischen Zellhybriden (Carrel u. Willard 2005) vergleicht (■ Tab. 4.1). Auch andere Studien liefern Hinweise darauf, dass die aufgelisteten Gene SEDL, DDX3 und UTX der X-Inaktivierung entgegen (Sudbrack et al. 2001).

Insgesamt scheinen 1/5 aller auf dem X-Chromosom befindlichen Gene der Inaktivierung zu

entgehen (Carrel et al. 1999; Carrel u. Willard 2005). Ein Teil dieser X-chromosomalen Gene besitzt Homologe auf dem Y-Chromosom, der Mehrzahl fehlt jedoch dieses Y-Homolog was dazu führt, dass weibliche Lebewesen vermutlich ein höheres Transkriptionsniveau haben als männliche. Möglicherweise spielt die Gendosis in diesen Fällen keine Rolle; die größere Gendosis im weiblichen Geschlecht könnte allerdings auch für die normale Funktion der Ovarien oder für ein geschlechtsspezifisches Verhalten relevant sein. Tatsächlich zeigte eine Überprüfung

■ **Tab. 4.1.** Vergleich von Genen, die stärker in menschlichen Lymphozyten exprimiert werden (relative Expression mit Affymetrix-Mikroarray ermittelt) mit Daten aus Untersuchungen zu Inaktivierungsprofilen von Carrel und Willard (2005). In der letzten Spalte ist die Anzahl der menschlichen Zellhybriden mit einem inaktiven X-Chromosom aufgelistet, bei denen das fragliche Gen der X-Inaktivierung entging

Gene	Mittelwert Frauen	Standardabweichung	Mittelwert Männer	Standardabweichung	Verhältnis Frauen/Männer	Carrel u. Willard 2005
STK3	63,84	10,67	34,36	17,49	1,86	9 von 9
ZFX	57	15,39	20,78	10,72	2,74	9 von 9
EIF2S3*	298,12	80,92	182,48	53	1,63	9 von 9
SCML2	74,88	11,14	42,82	7,14	1,75	9 von 9
UTX	51,4	9,41	29,48	14,19	1,74	9 von 9
SYP	31,84	14,13	10,16	3,17	3,13	2 von 9
UTX	115,9	11,35	65,16	14,77	1,78	9 von 9
SRSP2	47,22	7,94	26,68	14,73	1,77	9 von 9
SEDL	66,24	9,7	45,82	13,14	1,45	9 von 9
DDX3	57,76	10,36	38,66	5,43	1,49	9 von 9
UTX*	189,93	12,97	134,24	35,48	1,41	9 von 9
SMCL1	928,38	94	647,04	118,19	1,43	7 von 9
SOX3	26,28	3,9	18,9	5,1	1,39	Nicht ermittelt
TBL1	36,28	5,03	28,28	7,32	1,28	7 von 9
STS	105,36	12,31	86,76	6,95	1,21	9 von 9
ARHGEF6	41,4	4,06	31,02	11,68	1,33	Nicht ermittelt
COL4A6	19,92	6,69	10,94	8	1,82	Nicht ermittelt
CLCN4	321,04	23,43	289,02	10,34	1,11	5 von 9
PCTK1	14,5	4,02	5,54	4,33	2,62	9 von 9

der mittels Mikroarray- und inaktive X-Hybridentechnik identifizierten Gene, dass die Inaktivierung Konsequenzen für Unterschiede im geschlechtsspezifischen Verhalten haben könnte. Ein signifikanter Anteil der so identifizierten Loci scheint Steuerungsfunktionen bei Transkription, Translation und bei Proteininteraktionen zu übernehmen und wird darüber hinaus im Gehirn exprimiert (■ Tab. 4.2). Zwei wichtige Loci, die der Inaktivierung entgehen und im weiblichen Gehirn auf höherem Niveau exprimiert werden, wurden auch im Gehirn weiblicher Mäuse in einer Phase vor Beginn der Produktion gonadaler Hormone stärker exprimiert gefunden. Dieser übereinstimmende Befund ist in Anbetracht der Verschiedenheit der verwendeten Methoden sehr interessant. Diese beiden Loci, **Eif2s3x** und **Utx**, sind jeweils an der Regulation einer Reihe von Gentranskripten und Protein-Protein-Interaktionen beteiligt und könnten daher in der frühen Gehirnentwicklung von Bedeutung sein.

Wie bereits erwähnt ist bei X/Y-homologen Loci von Mäusen der Beitrag des Y-chromosomalen Gens zum Expressionsniveau im Gehirn oft kleiner als der des X-chromosomalen Gens. Also können X- und Y-Homologe nicht nur in unterschiedlichen Phasen der Gehirnentwicklung und in unterschiedlichen Regionen exprimiert werden, es kann darüber hinaus noch Geschlechtsunterschiede im aufsummierten Expressionsniveau geben, sogar bei X-chromosomalen Genen mit funktionstüchtigem Y-Äquivalent (Xu et al. 2002).

#### 4.7.5 Zwillingsstudien und Inaktivierung: eine Methode zur Identifikation X-chromosomaler Gene mit Verhaltenseffekten

Oberflächlich betrachtet könnte man annehmen, dass eine X-Inaktivierung nach dem Zufallsprinzip dazu führt, dass sich in den Zellen eine 50:50-Verteilung von aktiven väterlichen ( $X_p^a$ ) und mütterlichen ( $X_m^a$ ) X-Chromosomen befindet. Statt dessen kommt es häufig zu Inaktivierungsmustern mit Präferenz für eines der beiden X-Chromosomen (die sog. **skewed inactivation**). Solche Muster können das Ergebnis eines stochastischen Prozes-

ses sein, insbesondere dann, wenn sich Gewebe aus relativ wenigen Ausgangszellen entwickelt. In manchen Fällen resultieren extreme Muster von skewed inactivation jedoch aus Mutationen und X-chromosomalen Umlagerungen (Hear et al. 1997). Es gibt auch Berichte über Stammbäume, in denen durch skewed inactivation das X-Chromosom, welches Mutationen auf dem XIST-Lokus aufweist, abgeschaltet wird (Plenge et al. 1997). Weiterhin wurde vermutet, dass skewed inactivation etwas mit Zwillingsbildung zu tun hat und die Überzahl weiblicher Zwillingspaare erklären kann (Bunge et al. 1986) – die Befunde dazu sind jedoch umstritten. Dennoch ist erwiesen, dass skewed inactivation grundlegende phänotypische Unterschiede zwischen monozygoten (MZ) weiblichen Zwillingen verursacht. Vielleicht am überzeugendsten wurde dieses Phänomen an sechs weiblichen MZ-Zwillingspaaren demonstriert, die diskordant für Duchenne-Muskeldystrophie waren (Tiberio 1994; Brown u. Robinson 2000).

Man kann die Annahme randomisierter X-Inaktivierung zugrunde legen, um zu zeigen, dass dichoriale MZ-Zwillingsbildung im Gegensatz zu monochoriale MZ-Zwillingsbildung bereits vor dem Zeitpunkt der X-Inaktivierung beginnt (Puck 1998). Während dies im ersten Fall zu ausgeprägter skewed inactivation führen könnte, sollte das gesamte Ausmaß der skewed inactivation bei weiblichen monozygoten Zwillingen zu durchschnittlich höherer Diskordanz für polymorphe X-chromosomale Merkmale führen als bei ihren männlichen Pendanten. Aktuelle Forschungsarbeiten verweisen auf ein hohes Maß genetischer Heterogenität, so dass im Durchschnitt auf jedem Gen einer oder mehrere Single-Nukleotid-Polymorphismen und verstreut variable Repeats einfacher Sequenzen auftreten können. Infolgedessen ist das Potenzial für Heterozygotität auf jedem Locus beträchtlich. In Verbindung mit unserem Wissen, dass viele multifaktorielle Phänotypen, so auch Verhaltensmerkmale, auf einer großen Zahl von **quantitative trait loci** (QTL) basieren sowie aufgrund der angenommenen X-chromosomalen Konzentration von Loci für Kognitionen resultiert daraus die Annahme, dass man über einen Vergleich der Korrelationen innerhalb monozygoter weiblicher und männlicher Zwillingspaare Verhaltensweisen

## 4.7 · Hormonunabhängige Genwirkungen auf Gehirn und Verhalten

■ **Tab. 4.2.** Funktion und Expressionsdaten für Gene, die bei Frauen stärker exprimiert werden (Craig et al. 2004)

Gen	Ort	Funktion	Expressionsdaten aus den Gen-expressionsdaten der GNF
SCML2	Xp22	Mitglied der Polycomb Group, die für Transkriptionsrepressoren kodieren, welche homöotische Gene regulieren	Exprimiert über Medianwert im fötalen Gehirn und Kortex
TBL1	Xp22.3	Teil der Regulation von Beta-Catenin-abhängigen Transkriptionsfaktoren	Exprimiert über Medianwert im gesamten Gehirn und Amygdala
STS (ARAS)	Xp22.32	Beteiligt am Hormonmetabolismus	Keine Daten
ZFX	Xp22.2-p21.3	Zinkfingerprotein – vermutlich ein Transkriptionsfaktor	Exprimiert über Medianwert im fötalen Gehirn und N. caudatus
EIF2S3	Xp22.2-XP22.1	Translationsinitiationsfaktor	Exprimiert auf hohem Niveau in Lymphozyten und lymphoblastoiden Zelllinien/Pankreas (Maus-Gehirn)
U2AF1RS2	Xp22.1	Potenzieller Splicing-Faktor	Exprimiert über Medianwert in verschiedenen Hirngeweben und 3× Median im Thalamus
CRSP2	Xp11.4 – p11.2	Kofaktor, notwendig für Aktivierung des Enhancer-Bindungsfaktors SP1	Exprimiert über Medianwert in den meisten Hirngeweben
DDX3	Xp11.3-p11.2	Mutmaßliche RNA-Helikase	Exprimiert über Medianwert im fötalen Gehirn und Corpus callosum
UTX	Xp11.2	Vermittlung von Protein-Protein-Interaktionen	Exprimiert über Medianwert in verschiedenen Hirngeweben und Annäherung an 3× Median im Corpus callosum
SYP	Xp11.23-p11.22	Integrales Membranprotein von synaptischen Vesikeln	Exprimiert über 3× Medianwert in verschiedenen Hirngeweben
ATRX	Xq13	Alpha-Thalassämie-Syndrom mit mentaler Retardierung	Exprimiert über Medianwert im Corpus callosum und Rückenmark
ALEX2	Xq21-33-q22.2	Armadillo-Repeat Protein	Exprimiert zwischen Median- und 3× Medianwert in verschiedenen Hirngeweben
MST4	Xq26.1	Potenzieller Regulator von mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskaden	Keine Daten
SOX3	Xq26-q27	Mitglied einer Familie von Transkriptionsfaktoren, die an der Regulation der embryonalen Entwicklung und der Determination des Zellschicksals beteiligt sind. Einige Mutationen, die zu mentaler Retardierung führen	Scheint auf Medianwert in vielen Geweben, einschließlich des Gehirns, exprimiert zu werden

identifizieren kann, die zumindest teilweise über X-chromosomale Gene determiniert werden.

In einer vorläufigen Untersuchung von neun Verhaltensweisen oder kombinierten Verhaltensmerkmalen bei je 1000 MZ weiblichen und männlichen Zwillingspaaren aus der Twins-early-development-Kohorte (TED) konnten wir feststellen, dass die weiblichen Zwillingspaare bei den meisten untersuchten Verhaltensweisen geringere Korrelationen aufwiesen als die männlichen (mit Ausnahme des Merkmals Ängstlichkeit). Drei der untersuchten Verhaltensmerkmale (Probleme mit Gleichaltrigen, prosoziales Verhalten und verbale Fähigkeiten) zeigten für die weiblichen Zwillinge signifikant geringere Korrelationskoeffizienten. Darüber hinaus stellten wir fest, dass dieselben Verhaltensweisen bei dizygoten (DZ) männlichen Zwillingen ebenfalls signifikant geringere Korrelationen zeigten. Obwohl diese Resultate auf den ersten Blick den Beobachtungen bei MZ-Zwillingen zu widersprechen scheinen, stützen sie eigentlich die Hypothese, dass die fraglichen Verhaltensweisen zumindest teilweise durch Gene auf dem X-Chromosom beeinflusst werden. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass das gemeinsame väterliche X-Chromosom bei Mädchen geteilt wird, so dass Abweichungen, die aus differenzieller Vererbung der beiden mütterlichen X-Chromosomen resultieren, durch das Vorhandensein des gemeinsamen väterlichen X-Chromosoms abgemildert werden.

Bei Männern wirken sich dagegen alle QTL-Unterschiede, die aus der Vererbung des einen oder des anderen mütterlichen X-Chromosoms resultieren, voll aus. Da das männliche Geschlecht für X-chromosomale Gene, die kein Y-Homolog besitzen, hemizygot ist, könnte es besonders extreme Phänotypen ausbilden, die durch Allele auf dem X-Chromosom gesteuert werden. Das weibliche Geschlecht besitzt dagegen zwei Allele, jedes davon ist normalerweise in 50% der Zellen inaktiviert, die Wirkungen der beiden mitteln sich aus und sind daher wahrscheinlich weniger extrem. Dieser Befund könnte das allgemein bekannte, aber nur selten diskutierte Phänomen erklären, dass viele Merkmale bei Männern eine größere Varianz in der Population aufweisen als bei Frauen (Hedges u. Nowell 1995). In Folgeuntersuchungen mit den inzwischen älteren Zwillingen wurden die frühe-

ren Befunde repliziert, darüber hinaus wurden die vorhandenen Informationen über die fraglichen Verhaltensweisen durch Berichte von Eltern und Lehrern ergänzt. Die zusätzlichen Daten aus diesen Studien lieferten überraschenderweise auch Hinweise darauf, dass es X-chromosomale QTL für die mangelnde soziale Kompetenz von Individuen mit Autismus-Spektrum-Störungen gibt.

Weitere Forschung ist nötig, um zu klären, ob der gefundene potenzielle Zusammenhang zwischen X-chromosomalen QTL und Problemen mit Gleichaltrigen sowie sozialen Defiziten durch zusätzliche Befunde erhärtet werden kann. In diesem Zusammenhang muss auch daran erinnert werden, dass Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) und antisoziales Verhalten häufiger bei Männern auftreten. Weitere relevante Befunde für beide Verhaltensstörungen werden im Folgenden vorgestellt.

### Autismus und Autismus-Spektrum-Störungen

Eine spannende, aber bisher nicht zufriedenstellend erklärte Beobachtung machten Skuse et al. (1997) mit ihren Tests zu sozialer Kognition bei X0-Mädchen mit **Turner-Syndrom**. Die Betroffenen erben ihr einziges X-Chromosom entweder von ihrem Vater ( $45X^P$ ) oder ihrer Mutter ( $45X^m$ ). Die erste Gruppe erreichte signifikant höhere Werte in sozialer Kompetenz als die zweite. Dieser Befund lässt vermuten, dass das väterliche Allel (das auf die Töchter vererbt wird) eine Überlegenheit bei kognitiven Fähigkeiten, die an sozialer Kompetenz beteiligt sind, vermittelt. Dieselben Autoren stellten auch fest, dass Mädchen mit einem normalen Karyotyp bessere sozialkognitive Fähigkeiten besitzen als Jungen. Ursprünglich wurde angenommen, dass diese Resultate auf die Existenz eines mütterlich geprägten Gens verwiesen, das ansonsten eine Überlegenheit in den Fertigkeiten vermittelt, die für bessere reziproke soziale Kommunikation notwendig sind. Im weiteren Sinne könnte man diese Daten auch so interpretieren, dass X-chromosomale Gene zu den Unterschieden im Sozialverhalten zwischen Männern und Frauen beitragen. Solch ein Genlokus würde nur vom väterlichen X-chromosomalen Allel transkribiert und daher in

Männern nicht exprimiert. Trotz der potenziellen Relevanz dieser Untersuchungen wurden sie bislang nicht adäquat repliziert.

Mutationen eines X-chromosomales Gens, MECP2 (Methyl-CpG-bindendes Protein), verursachen das **Retts-Syndrom**, eine schwerwiegende Entwicklungsstörung, von der nur Mädchen betroffen sind und die vermutlich für männliche Kinder tödlich ist (verbunden mit Enzephalopathie beim Neugeborenen). Das MECP2-Protein bindet an einige wenige CpG-Inseln und reguliert wahrscheinlich die Promotor-Regionen einiger Gene, zu denen interessanterweise das FMR1-Gen gehört, außerdem ein wichtiges Enzym, das in den Neurotransmittermetabolismus, für den das BDNF-Gen kodiert, eingebunden ist (Chen et al. 2003). Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass Rett-Patienten im Alter von 1–4 Jahren deutlich autistisches Verhalten zeigen und dass 70% aller Patienten mit Autismus auch bis zu einem gewissen Grad geistige Retardierung aufweisen. So scheint zumindest oberflächlich eine gewisse Überlappung der beiden Störungsbilder zu bestehen. Kürzlich wurden 24 Autismuspatienten auf Mutationen des MECP2-Gens untersucht, bei fünf davon fand man Varianten oder Mutationen in der Kodierregion oder der 3'-untranslatierten Region (Shibayama et al. 2004).

### Antisoziales Verhalten

Während im Tierversuch eine Korrelation zwischen Testosteronniveau und Aggression gut dokumentiert ist (Turner 1994), sind die Daten beim Menschen widersprüchlicher. Obwohl einige Forschungsarbeiten zeigten, dass Aggression und Testosteron tatsächlich positiv korreliert sind (Archer 1991), erweist sich die Interpretation als problematisch. Beispielsweise zeigte eine Studie, dass bei 12- bis 13-jährigen Jungen zwar eine positive Korrelation zwischen Testosteron und aggressivem Verhalten bestand, nicht aber bei 15- bis 16-jährigen (Turner 1994).

Die ersten Belege für einen Zusammenhang zwischen einem bestimmten Genlocus und Geschlechtsunterschieden bei antisozialem Verhalten stammt aus der Untersuchung eines niederländischen Stammbaums, in dem mehrere männliche

Mitglieder geistige Retardierung (borderline) zusammen mit impulsiver Aggression und unangemessenem Verhalten bei Stress aufwiesen. Brunner et al. (1993) konnten zeigen, dass dies auf einer Nonsense-Mutation des X-chromosomalen **MAOA-Gens** beruhte, die ein funktionsuntüchtiges Protein erzeugt. MAOA ist ein wichtiges Enzym, welches das Niveau von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin reguliert; Anomalien im Metabolismus all dieser Transmitter stehen im Zusammenhang mit verstärkter Aggressionsneigung. MAOA-Knockout-Mäuse zeigen ebenfalls erhöhte Aggressionsneigung (Craig 1994).

Interessanterweise gibt es in der Population einen weit verbreiteten Polymorphismus in der Promotor-Region von MAOA, der entweder »starke« oder »geringe« Expression bewirkt. Da die Daten zu den potenziellen Auswirkungen dieses Polymorphismus auf aggressives und antisoziales Verhalten sehr widersprüchlich sind, zeigen sich keine reproduzierbaren Muster (Craig 2005). In den letzten Jahren finden sich jedoch zunehmend Belege für die erstmals von Caspi et al. (2002) vorgebrachte Annahme einer Interaktion zwischen genetischen und umweltgesteuerten Prädispositionen für Aggression. Man stellte fest, dass Jungen mit dem niedrigaktiven Allel, die Opfer von Misshandlung waren, mit erheblich höherer Wahrscheinlichkeit antisoziale Verhaltensweisen und einen Hang zur Gewalttätigkeit entwickelten als Jungen mit hoher MAOA-Aktivität. Starke MAOA-Expression scheint eine Schutzwirkung gegen die potenziell aggressionssteigernden Folgen von Misshandlungen in der Kindheit zu bieten. Nach dieser Untersuchung von 2002 haben verschiedene weitere Studien das Phänomen erforscht. Eine rigorose Metaanalyse der aktuell vorliegenden Daten bestätigt, dass das Risiko für aggressives Verhalten durch Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt determiniert wird. Niedrigaktives MAOA und Misshandlung in der Kindheit sind einzeln potenzielle Risikofaktoren, zusammen sind sie jedoch nützlichere Prädiktoren als jeder für sich allein. Allerdings sind die bislang festgestellten Effekte spezifisch für Männer, für Frauen liegen nicht genug Daten vor, um allgemeine Schlussfolgerungen ziehen zu können (Kim-Cohen et al. 2006).



**Fazit**

Wir haben gesehen, dass sich Männer und Frauen in vielen relevanten Aspekten unterscheiden, von hormonellem Status, Gehirnstruktur und Genexpression bis hin zu den sichtbaren Auswirkungen dieser biologischen Substrate im Verhalten, z. B. im kognitiven Stil oder der Anfälligkeit für psychische Störungen. Die potenziellen Konsequenzen differenzieller Genexpression für geschlechtstypisches Verhalten werden gegenwärtig intensiv erforscht, wobei viele der spezifischen Folgewirkungen von Genen, die der X-Inaktivierung entgehen, noch nicht gänzlich verstanden sind. Immerhin wird ihre Bedeutung zunehmend anerkannt. Männer und Frauen unterlagen über tausende von Jahren unterschiedlichem Selektionsdruck, daher wäre es erstaunlich, wenn sich die Gene auf den Geschlechtschromosomen in der Evolution nicht unterschiedlich entwickelt hätten. Auch wenn Kommentare über Geschlechtsrollen von Vertretern der political correctness abgelehnt werden, ist die Tatsache unübersehbar, dass Männer in der Menschheitsgeschichte die Rolle von Jägern und Sammlern übernommen haben. Ihr Konkurrieren mit anderen Männern um Nahrung, Ressourcen und Frauen sowie die fehlende biologische Notwendigkeit einer bedeutenden Investition in die Aufzucht der Kinder steht im Einklang mit der Entwicklung von Merkmalen wie Aggression, Konkurrenzdenken und räumlichen Fähigkeiten. Für Frauen dagegen war es wahrscheinlich wichtiger, die Kinder aufzuziehen und in einer kooperativen Gemeinschaft überleben zu können, daher entwickelten sie eher kommunikative und soziale Kompetenzen. Obwohl sich diese Geschlechtsrollen in den letzten Generationen massiv gewandelt ha-

ben, hinkt die Evolution dieser Entwicklung unvermeidlich hinterher, so dass ihr Einfluss auf unser Verhalten noch in vielen zukünftigen Generationen zu sehen sein wird. Da die Existenz von Genen, die Verhalten und Hirnfunktionen beeinflussen, in Anbetracht der zahlreichen Belege nicht mehr bezweifelt werden kann, reicht ein kleiner Verständnisfortschritt, um zu akzeptieren, dass einige dieser Gene potenziell und real unterschiedliche Auswirkungen in den beiden Geschlechtern haben. Natürlich können nicht alle Geschlechtsunterschiede auf diese Weise erklärt werden, denn Umweltfaktoren wie Lebenserfahrungen und soziokulturelle Einflüsse, ebenso wie andere biologische Mechanismen, beispielsweise Hormonveränderungen, spielen ebenso eine Rolle für Verhaltensunterschiede zwischen Männern und Frauen. Man könnte sogar argumentieren, dass nach frühen Entwicklungsstadien, in denen die Gene eine geschlechtlich divergente Gehirnentwicklung programmieren, solche Umwelteinflüsse zunehmend an Bedeutung gewinnen, selbst wenn sie auf Gehirne einwirken, die neutral unterschiedlich verschaltet sind.

Wir sind sicher, dass ein besseres Verständnis für die subtilen, aber dennoch deutlichen Geschlechtsunterschiede im Verhalten und Denken nicht nur unser grundlegend klinisches Wissen vermehren wird, sondern auch Hinweise dafür liefern wird, was wir verändern müssen, um in verschiedenen Bereichen die bestmögliche Lebensqualität zu erzielen, beispielsweise durch die Entwicklung eines erfolgversprechenden Schul- und Ausbildungssystems oder bei der Prävention und Behandlung geistiger Störungen.

**Literatur**

- Archer J (1991) The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 82:1–28
- Arnold AP, Gorski RA (1984) Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 7:413–442
- Bardoni B, Zanaria E, Guioli S et al. (1994) A dosage sensitive locus at Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat Genet* 7:497–501
- Baron-Cohen S (2002) The extreme male brain theory of autism. *Trends Cog Sci* 6:248–254
- Baron-Cohen S (2003) *The essential difference: men, women and the extreme male brain*. Penguin, London
- Baron-Cohen S (2005) Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 310:819–823
- Brown CJ, Robinson WP (2000) The causes and consequences of random and non-random X-chromosome inactivation in humans. *Clin Genet* 58:353–63

- Brown V, Jin P, Ceman S et al. (2001) Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell* 107:477–87
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO et al. (1993) Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262:578–580
- Burn J, Povey S, Boyd Y et al. (1986) Duchenne muscular dystrophy in one of monozygotic twin girls. *J Med Genet* 23:494–500
- Carrel L, Cottle AA, Goglin KC, Willard HF (1999) A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14440–14444
- Carrel L, Willard HF (2005) X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434:400–404
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297:851–854
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386–389
- Chen WG, Chang Q, Lin Y et al. (2003) Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MECP2. *Science* 302:885–889
- Compaan JC, van Wattum G, de Ruiter AJ et al. (1993) Genetic differences in female house mice in aggressive response to sex steroid hormone treatment. *Physiol Behav* 54:899–902
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2006) Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin* 32:9–16
- Craig I (1994) Misbehaving monoamine oxidase gene. *Curr Biol* 4:175–177
- Craig IW (2005) The role of monoamine oxidase A, MAOA, in the aetiology of antisocial behaviour: the importance of gene environment interactions. In: *Molecular Mechanisms influencing aggressive behaviours*. Novartis Foundation Symposium 268. Wiley & Sons, Chichester. pp 227–237
- Craig I, Harper E, Loat CS (2004) The genetic basis for sex differences in human behaviour: role of the sex chromosomes. *Ann Hum Genet* 68:269–284
- Craig IW, Mill J, Craig GM, Loat C, Schalkwyk LC (2004) Application of micro-arrays to the analysis of the inactivation status of human X-linked genes expressed in lymphocytes. *Eur J Hum Genet* 12:639–646
- Dewing P, Shi T, Horvath S et al. (2003) Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 118:82–90
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K et al. (2006) Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 16:415–420
- Disteche CM (1995) Escape from X inactivation in human and mouse. *Trends Genet* 11:17–22
- Disteche CM (1999) Escapes on the X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14180–14182
- Dohler KD, Coquelin A, Davis F, Hines M, Shryne JE, Gorsk RA (1984) Pre- and postnatal influence of testosterone propionate and diethylstilbestrol on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Research* 302:291–295
- Dunn J, Brown J, Slomkowski C et al. (1991) Young children's understanding of other people's feelings and beliefs: individual differences and their antecedents. *Child Dev* 62:1352–1366
- Eslea M (1999) Attributional styles in boys with severe behaviour problems. *BJEP* 69:33–45
- Eslea M, Rees J (2001) At what age are children most likely to be bullied at school? *Aggr Beh* 27:419–429
- Fenson L, Dale PS, Reznick JS et al. (1994) Variability in early communicative development. *Monogr Soc Res Child Dev* 59:1–173
- Fisher S, Lai CS, Monaco AP (2003) Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci* 26:57–80
- Fraser N, Ballabio A, Zollo M et al. (1987) Identification of an incomplete coding sequence for steroid sulphatase on the human Y-chromosome: evidence for an ancestral pseudoautosomal gene? *Development* 101:127–132
- Galea LA, Kimura D (1993) Sex differences in route learning. *Pers Indiv Diff* 14:53–65
- Galsworthy MJ, Dionne G, Dale PS et al. (2000) Sex differences in the etiology of early verbal and non-verbal development. *Dev Sci* 3 206–215
- Geary D (1996) Sexual selection and sex differences in mathematical abilities. *Behav Brain Sci* 19:229–284
- Goy RW, McEwen BS (1980) *Sexual differentiation in the brain*. MIT Press, London
- Gur RE, Turetsky BI, Matsui M et al. (1999) Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neuroscience* 19:4065–4072
- Guttler F, Woo SLC (1986) Molecular genetics of PKU. *J Inherit Metab Dis* 9:58–68
- Heard E, Clerc P, Avner P (1997) X-chromosome inactivation in mammals. *Annu Rev Genet* 31:571–610
- Hedges LV, Nowell A (1995) Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high-scoring individuals. *Science* 269:41–45
- Herbert J (1977) *Hormones and Behaviour*. *Proc Roy Soc B*. 199:425–443
- Hines M (2004) *Brain gender*. Oxford University Press, Oxford
- Hiscock M, Israelian M, Inch R, Jacek C, Hiscock-Kalil C (1995) Is there a sex difference in human laterality? II. An exhaustive survey of visual laterality studies from six neuropsychology journals. *Journal of Clinical, Experimental Neuropsychology* 17:590–610
- Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R et al. (1993) Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: relative size of the corpus callosum. *Am J Phys Anthropol* 92:481–498
- Johnson BW, McKenzie KJ, Hamm JP (2002) Cerebral asymmetry for mental rotation: effects of response hand, handedness and gender. *Neuroreport* 13:1929–1932
- Jones K, Charlton T, Wilkin J (1995) Classroom behaviours which teachers find troublesome. *Ed Stud* 21:139–153

- Jordan BK, Mohammed M, Ching ST et al. (2001) Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet* 68:1102–1109
- Kessler RC (1998) Sex differences in DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the national comorbidity study. *JAMA* 5:148–159
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE (2006) MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 11:903–913
- Kimura D (1992) Sex differences in the brain. *Scientific American* 267:80–87
- Kimura D (1999) Sex and cognition. MIT Press, Cambridge
- Kimura D, Harshman RA (1984) Sex differences in brain organization for verbal and non-verbal functions. *Prog Brain Res* 61:423–41
- Kimura K, Ote M, Tazawa T, Yamamoto D (2005) Fruitless specifies sexually dimorphic neural circuitry in the *Drosophila* brain. *Nature* 438:229–233
- Koopman P, Gubbay J, Vivian N et al. (1991) Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature* 351:117–121
- Kramer JH, Delis DC, Kaplan E et al. (1997) Developmental sex differences in verbal learning. *Neuropsych* 11:577–584
- Laggerbauer B, Ostareck D, Keidel EM et al. (2001) Evidence that fragile X mental retardation protein is a negative regulator of translation. *Hum Mol Genet* 10:329–338
- Lahn BT, Page DC (1999) Four evolutionary strata on the human X chromosome. *Science* 286:964–967
- Lawson J, Baren Cohen S, Wheelwright S (2004) Empathising and systemising in adults with and without Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 34:301–310
- LeVay S (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034–1037
- Li Z, Zhang Y, Ku L, Wilkinson KD, Warren ST, Feng Y (2001) The fragile X mental retardation protein inhibits translation via interacting with mRNA. *Nucleic Acids Res* 29:2276–2283
- Loat CS, Asbury K, Galsworthy MJ, Plomin R, Craig IW (2004) X inactivation as a source of behavioural differences in monozygotic female twins. *Twin Research* 7:54–61
- Loat CS, Craig GM, Plomin R, Craig IW (2006) Investigating the relationship between FMR1 allele length and cognitive ability in children: a subtle effect of the normal allele range on the normal ability range? *Annal. Hum Gen* 70:555–565
- Lonsdorf EV, Eberly LE, Pusey AE (2004) *Nature* 428:715–716
- Luo X, Ikeda Y, Parker KL (1994) A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 77:481–490
- Mandel J-L, Chelley J (2004) Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur J Hum Gen* 12:689–693
- Mishina Y, Rey R, Finegold MJ et al. (1996) Genetic analysis of the Mullerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes Dev* 10:2577–2587
- Miyashiro K, Eberwine J (2004) Fragile X syndrome: (What's) lost in translation? *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17329–17330
- Moffitt TE, Caspi A, Rutter M et al. (2001) Sex differences in Antisocial Behaviour: conduct disorder, delinquency and violence in the Dunedin Longitudinal Study. Cambridge University Press, Cambridge
- Morohashi K, Mukai T, Kawabe K et al. (2000) Adrenocortical and gonadal differentiation regulated by transcription factors, Ad4BP/SF-1 (NR5A1) and Dax-1 (NROB1). *Endocr Res* 26:953
- Nachtigal MW, Hirokawa Y, Eyear-VanHouten DL et al. (1998) Wilms' tumor 1 and DAX-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell* 93:445–454
- Nordeen EJ, Nordeen KW, Sengelaub DR et al. (1985) Androgens prevent normally occurring cell death in a sexually dimorphic spinal nucleus. *Science* 226:671–673
- Okamoto I, Otte AP, Allis D, Reinberg D, Heard E (2004) Epigenetic dynamics of imprinted X inactivation during early mouse development. *Science* 303:644–649
- Page DC, Mosher R, Simpson EM et al. (1987) The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 51:1091–1104
- Paus T, Otaky N, Caramanos Z et al. (1996) In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J Comp Neurol* 376:664–673
- Plenge RM, Hendrich BD, Schwartz C et al. (1997) A promoter mutation in the XIST gene in two unrelated families with skewed X-chromosome inactivation. *Nat Genet* 17:353–356
- Puck J (1998) The timing of twinning: more insights from X inactivation. *Am J Hum Gen* 63:327–328
- Ropers H-H, Hamel BC (2005) X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics* 6:46–57
- Ropers H-H, Hoeltzenbein M, Kalscheuer V et al. (2003) Non-syndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? *Trends Genet* 19:316–320
- Ross M, Grafham D, Coffey AJ, Scherer S, McLay K et al (2005) The DNA sequence of the X-chromosome. *Nature* 434:325–337
- Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD et al. (2003) Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes. *Nature* 423:873–876
- Rutter M (2006) Genes and behavior: Nature-nurture interplay explained. Blackwell, Oxford
- Saito-Hisaminato A, Katagiri T, Kakiuchi S et al. (2002) Genome-wide profiling of gene expression in 29 normal human tissues with a cDNA micro-array. *DNA Research* 9:35–45
- Shibayama A, Cook EH Jr, Feng J et al. (2004) MECP2 structural and 3'-UTR variants in schizophrenia, autism and other psychiatric diseases: a possible association with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 128:50–53
- Sikich L, Todd RD (1988) Are the neurodevelopmental effects of steroid hormones related to sex differences in psychiatric illness? *Psychiatr Dev* 4:277–309

- Silverman I, Eals M (1992) Sex differences in spatial abilities: Evolutionary theory and data. In: Barkow JH, Cosmides L, Tooby J (eds) *The adapted mind*, pp 533–549. Oxford University Press, New York
- Sisk CL, Zehr JL (2005) Pubertal hormones organize the adolescent brain and behaviour. *Front Neuroendocrinol* 26:163–74
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ. et al. (2003) The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423:825–837
- Skuse DH, James RS, Bishop DV. et al. (1997) Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387:705–708
- Stefani G, Fraser CE, Darnell JC, Darnell RB (2004) Fragile X mental retardation protein is associated with translating polyribosomes in neuronal cells. *J Neurosci* 24:7272–7276
- Sudbrack R, Wiczorek G, Nuber UA, Mann W, Kirchner R et al (2001) X chromosome-specific cDNA arrays: identification of genes that escape inactivation and other applications. *Hum Mol Gen* 10:77–83
- Swaab DF, Hofman MA (1984) Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. *Prog Brain Res* 61:361–374
- Swain A, Narvaez V, Burgoyne P et al. (1998) Dax1 antagonises Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 397:761–767
- Tevosian SG, Albrecht KH, Crispino JD et al. (2002) Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* 129:4627–4634
- Tiberio G (1994) MZ female twins discordant for X-linked diseases: A review. *Acta Genet Med Gemellol* 43:207–214
- Turner AK (1994) Genetic and hormonal influence on male violence. In: Archer J (ed) *Male violence*. Routledge, New York
- Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H (1996) Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 64:196–197
- van Vugt M, De Cremer D (2006) Gender differences in the influence of intergroup competition on intragroup cooperation. (in prep)
- Wade J, Arnold AP (2004) Sexual differentiation of the zebra finch song system. *Ann NY Acad Sci* 1016:540–559
- Witelson SF (1991) Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. *Psychoneuroendocrinology* 16:131–153
- Woods CG, Bond J, Enard W (2005) Autosomal recessive primary microcephaly (MDPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am J Hum Genet* 76:717–728
- Xu J, Burgoyne PS, Arnold AP (2002) Sex differences in sex chromosome gene expression in mouse brain. *Hum Mol Genet* 11:1409–1419
- Yao HH, Tilmann C, Zhao GQ et al. (2002) The battle of the sexes: opposing pathways in sex determination. *Novartis Found Symp* 244:187–98
- Youngs SA, Murray A, Dennis N, Ennis S, Lewis C, McKechnie N, Pound M, Sharrock A, Jacobs P (2000) FRAXA and FRAXE: the results of a five year survey. *J Med Genet* 37:415–421
- Yurgelun-Todd DA, Killgore WD, Young AD (2002) Sex differences in cerebral tissue volume and cognitive performance during adolescence. *Psychol Rep* 91:743–757
- Zalfa F, Bagni C (2004) Molecular insights into mental retardation: multiple functions for the fragile X mental retardation protein? *Curr Issues Mol Biol* 6:73–88
- Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H et al. (2001) A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution. *Trends Genet* 17:697–701

## II Psychische Funktionen

- Kapitel 5**     **Funktionelle Hirnorganisation und Geschlecht**    – 87  
*Onur Güntürkün, Markus Hausmann*
- Kapitel 6**     **Kognitive Geschlechtsunterschiede**    – 105  
*Markus Hausmann*
- Kapitel 7**     **Das transsexuelle Gehirn**    – 125  
*Peggy T. Cohen-Kettenis, Stephanie H.M. van Goozen,  
Michael A.A. van Trotsenburg*
- Kapitel 8**     **Geschlechterdifferenzen in der Emotionalität  
aus der Sicht des Neuroimaging**    – 143  
*Anne Schienle*
- Kapitel 9**     **Riechen Frauen anders als Männer?**    – 161  
*Gerard Brand, Laurence Jacquot*
- Kapitel 10**    **Schlaf und Traum**    – 175  
*Hartmut Schulz, Stephany Fulda  
Michael Schredl*
- Kapitel 11**    **Der »kleine« Unterschied beim Schmerz**    – 199  
*Stefan Lautenbacher*

# Funktionelle Hirnorganisation und Geschlecht

*Onur Güntürkün, Markus Hausmann*

## 5.1 Einführung – 88

## 5.2 Neokortex – 88

5.2.1 Allgemeine kortikale Geschlechtsdimorphismen – 88

5.2.2 Kortikale Subregionen – 90

5.2.3 Corpus callosum – 92

## 5.3 Subkortikale Regionen – 92

5.3.1 Bettnukleus der Stria terminalis – 93

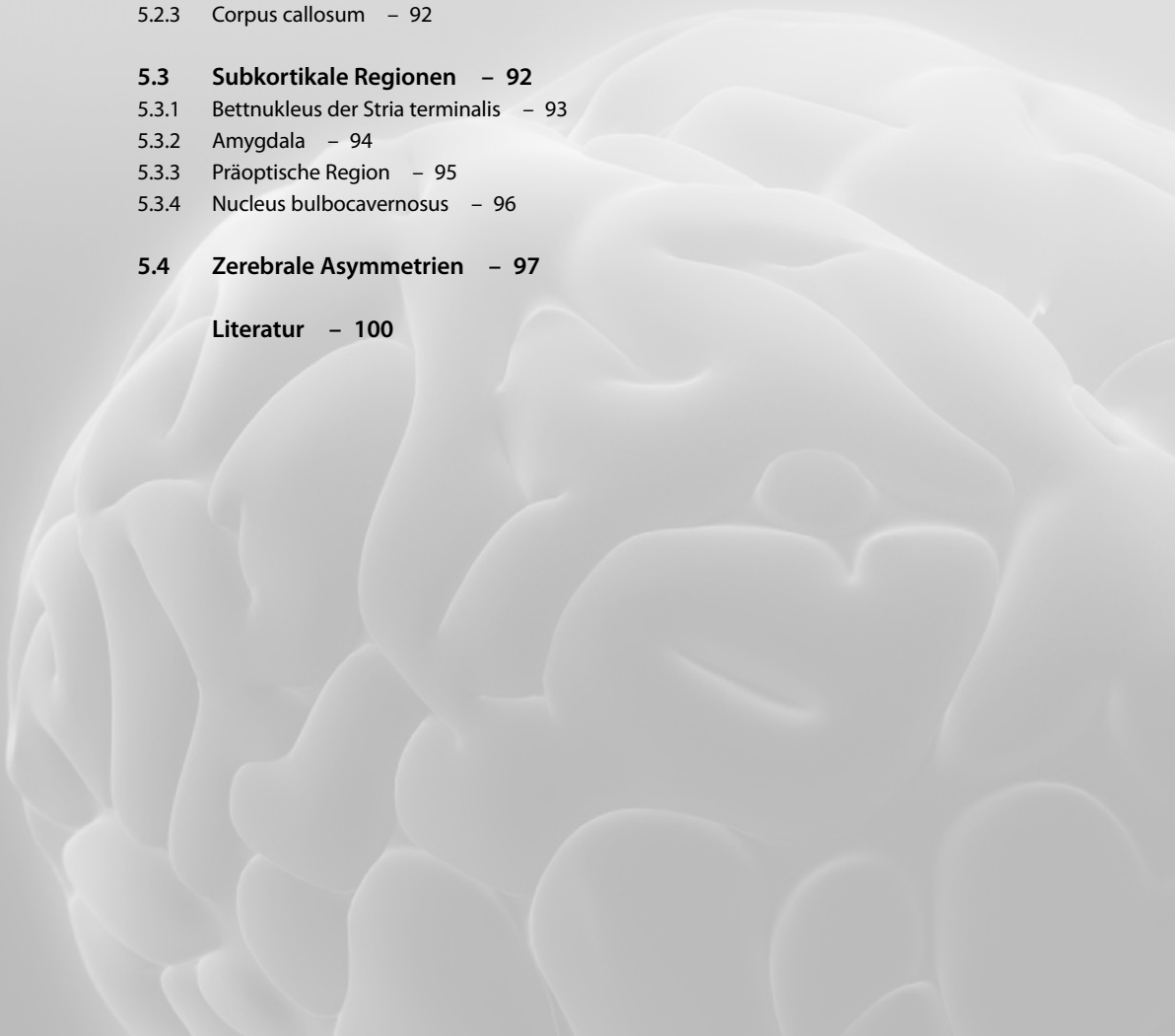
5.3.2 Amygdala – 94

5.3.3 Präoptische Region – 95

5.3.4 Nucleus bulbocavernosus – 96

## 5.4 Zerebrale Asymmetrien – 97

**Literatur – 100**





Wir sind unser Gehirn. Alles was wir denken, fühlen, planen und erinnern, unsere geheimsten Wünsche und unsere offenen Erklärungen, unsere Eigenarten, Meinungen und Handlungsweisen; sie alle sind identisch mit der strukturierten Aktivität von Milliarden Nervenzellen unseres Gehirns. Dieses gewaltige System vielfach miteinander verwobener Neurone ist die morphologische Entsprechung unseres momentanen Ichs. Die Feinstruktur unseres Gehirns und somit unsere Identität ändert sich jeden Augenblick ein kleines bisschen durch den ununterbrochene Strom von Wahrnehmungen und Handlungen, die ihre Spuren in den synaptischen Kontakten zwischen unseren Nervenzellen hinterlassen. Und so wird auch dieses Buchkapitel Ihr Gehirn verändern und sich festsetzen in die Sphäre Ihrer Gedanken.

## 5.1 Einführung

---

Wenn wir unser Gehirn sind, dann müssen Geschlechtsunterschiede des Denkens und Handelns auf geschlechtsabhängige Differenzen in der anatomischen und funktionellen Organisation des Gehirns zurückgeführt werden können. Solche anatomischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern nennt man »Sexualdimorphismen«. Wahrscheinlich etablieren sich diese Sexualdimorphismen in der frühen Entwicklungsphase des Nervensystems unter dem Einfluss von Sexualhormonen. Diesen prägenden Effekt von Steroiden nennt man »organisierend«. Früher glaubte man, dass die dabei entstehenden neuroanatomischen Geschlechtsunterschiede so subtil sind, dass man sie mit einfachen neuroanatomischen Mitteln nicht sehen kann. Ferner nahm man an, dass nach dem Abschluss der Hirnentwicklung Sexualhormone nur noch zuvor etablierte Schaltkreise aktivieren oder dämpfen können, aber nicht mehr in der Lage sind, die Hirnanatomie zu verändern. Diesen Funktionsmechanismus von Steroiden bei Erwachsenen nennt man »aktivierend«.

Die meisten dieser Annahmen haben sich als falsch herausgestellt, da Sexualhormone ein Leben lang die Morphologie des Gehirns verändern können und somit die Unterscheidung zwischen »organisierend« und »aktivierend« kaum noch Sinn macht. Trotzdem gebraucht man noch beide Begriffe, sieht sie aber als fließende Übergänge. Auch die Ansicht, dass Sexualdimorphismen extrem

subtil sind, wurde verworfen. Mittlerweile wurden Geschlechtsunterschiede des Gehirns entdeckt, die sogar mit einer einfachen Lupe sichtbar sind. Von diesen Entdeckungen wird nun die Rede sein.

Wir wollen strukturelle und funktionelle Sexualdimorphismen des Gehirns auf drei Ebenen abhandeln:

- Die erste ist der Neokortex. Es ist wahrscheinlich, dass kognitive Geschlechtsunterschiede durch diese kortikalen Differenzen entstehen.
- Die zweite Ebene sind die subkortikalen Sexualdimorphismen, die evtl. mit den unterschiedlichen sexuellen Orientierungen und Handlungsweisen von Männern und Frauen im Zusammenhang stehen.
- Die dritte Ebene bilden Geschlechtsunterschiede der zerebralen Asymmetrien, die wahrscheinlich einen Teil der Unterschiede in den kognitiven Strategien und Leistungen zwischen Männern und Frauen bedingen.

## 5.2 Neokortex

---

### 5.2.1 Allgemeine kortikale Geschlechtsdimorphismen

---

Studien zu **Gehirngrößenunterschieden** zwischen Männern und Frauen haben eine lange Tradition und wurden früher mit einfachen volumetrischen Techniken durchgeführt. Aus dieser Zeit stammen die Beobachtungen, dass Männer ein größeres

und schwereres Gehirn haben als Frauen (Broca 1861). Spätere Studien erkannten, dass Hirngröße mit Körpergröße kovariert und somit der Geschlechtsunterschied evtl. eine simple Folge des Größenunterschieds zwischen den Geschlechtern sein könnte (Zusammenfassung in Ankney 1992). Hirngröße und Hirngewicht sind allerdings ein grobes und letztendlich nichts sagendes Maß. Ein sinnvoller Geschlechtsvergleich sollte stattdessen die Feinstruktur des Gehirns quantitativ erfassen. Dies ist allerdings nicht einfach.

Erstens ist es praktisch unmöglich, die **Anzahl der Neuronen** im menschlichen Gehirn zu zählen. Allein der menschliche Neokortex besitzt mehr als 20 Milliarden Nervenzellen (Pakkenberg u. Gundersen 1997). Die Anzahl der Körnerzellen im Kleinhirn liegt sogar um 110 Milliarden (Andersen et al. 2003). Ihr Auszählen würde selbst für ein einziges Gehirn Jahrtausende erfordern. Man muss also Proben entnehmen und von der Auszählung dieser Proben auf das Gesamtgehirn schließen.

Zweitens ergeben sich durch den Wasserverlust des Gehirns während der Vorbereitung für die Histologie morphometrische Probleme. Durch diese Hirnschrumpfung überschätzt man die Zellzahlen im lebenden Gehirn, wenn man nur die Anzahl der Neuronen im (geschrumpften) mikroskopischen Hirnschnitt zählt und dann auf das Lebendvolumen hochrechnet. Auch das Mehrfachzählen von Nervenzellen in aufeinander folgenden Schnittserien ist sehr wahrscheinlich und muss mit geeigneten Korrekturfaktoren kontrolliert werden.

Bildgebende Verfahren konnten in den letzten Jahren weitere Evidenzen für Geschlechtsunterschiede in der Hirnorganisation zusammentragen. Nopoulos et al. (2000) und Carne et al. (2006) wiesen nach, dass der von Pakkenberg und Gundersen (1997) berichtete Geschlechtsunterschied im Kortex bestätigt werden, im Kleinhirn aber kein entsprechender Sexualdimorphismus gefunden werden kann. Das bedeutet, dass das männliche Gehirn nicht insgesamt größer ist, sondern nur bezüglich seiner Hirnrinde mehr Neurone aufweist. Auch die Messungen im Kernspintomographen zeigen, dass dieser Geschlechtseffekt nicht durch die unterschiedliche Körpergröße von Frauen und Männern entsteht (Raz et al. 2004). Obwohl Frauen einen etwas höheren Anteil von grauer zu weißer Substanz haben, sind die absoluten Werte sowohl für die graue Substanz als auch für das Gesamtvolumen des Neokortex bei Männern höher (Lemaitre et al. 2005; Luders et al. 2005). Zwar haben Frauen ein komplexeres Faltungsmuster im superiofrontalen und parietalen Kortex, aber dieses Faktum besagt nur etwas über die dreidimensionale Anordnung des Kortex und nichts über seine Volumenmaße (Luders et al. 2004). Aus diesen Resultaten ergeben sich zwei verschiedenen Fragen:

- Welche Faktoren erzeugen diese neokortikalen Sexualdimorphismen?
- Welche funktionellen Konsequenzen haben sie?

Geschlechtsunterschiede in der Größe des Neokortex sind schon wenige Jahre nach der Geburt

### Messung der Neuronenzahl

Pakkenberg und Gundersen (1997) arbeiteten mit dem »optischen Dissektor«, dem modernsten und zuverlässigsten morphometrischen Verfahren, und berichteten, dass der weibliche Neokortex durchschnittlich 19,3 und der männliche 22,8 Milliarden Nervenzellen beherbergt. Dies ist ein Unterschied von 16%. Im Alterszeitraum von 20–70 Jahren verlieren beide Geschlechter ungefähr 10% neokortikale Neurone, also ca. 85.000 pro Tag. Die neokortikale Zellzahl und Körpergröße korrelieren mit  $r=0,39$ . Wird dieser Zusammenhang für den Altersabbau korrigiert, sinkt

die Korrelation auf  $r=0,30$ , ist aber immer noch signifikant. Wird sie allerdings für das Geschlecht korrigiert, sinkt sie auf  $r=0,10$  und ist nicht mehr signifikant. Das Geschlecht ist der bedeutendste Prädiktor für Hirngröße und diese beiden Variablen korrelieren mit 0,47. Der Geschlechtsunterschied in der Neuronenzahl des Neokortex ist somit ein Faktum, dass nicht durch das größere Körpergewicht von Männern erklärt werden kann, sondern unabhängig davon besteht. Dies bestätigt auch eine große Zahl früherer Studien (Breedlove 1994).



nachweisbar (Giedd et al. 1996). Das bedeutet, dass die geschlechtsabhängige Differenzierung der Hirnrinde entweder direkt genetisch kodiert wird oder indirekt über die pränatalen männlichen oder weiblichen Sexualhormone entsteht. Tatsächlich ist die kortikale Dichte gonadaler Rezeptoren vor der Geburt maximal (Clark et al. 1988). Zudem entfalten Sexualhormone während der frühen Hirnentwicklung unumkehrbare Wirkungen auf die Hirnmorphologie (Pilgrim u. Hutchison 1994). Außerdem zeigen sich anatomische Sexualdimorphismen vor allem in Hirnregionen, in denen die Dichte der Androgenrezeptoren sehr hoch ist (Goldstein et al., 2001). All dies macht es wahrscheinlich, dass Geschlechtsunterschiede in der Hirnorganisation durch die **pränatale Wirkung von Sexualhormonen** bedingt sind (Kawata 1995).

Das Hirnvolumen korreliert positiv mit dem Kopfumfang (Wickett et al. 2000), Anzahl neokortikaler Neurone (Pakkenberg u. Gundersen 1997), Geschlecht (Luders et al., 2005) und Intelligenz (Andreasen et al. 1993), aber nicht mit dem sozioökonomischen Status der Person (Ivanovic et al. 2004). Sowohl der Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Geschlecht (Pakkenberg u. Gundersen 1997) als auch der zwischen Hirnvolumen und **Intelligenz** (Wickett et al. 2000) liegen bei ca.  $r=0,50$ . Kann man dann auch einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Intelligenz erwarten? Es gibt keine starken Evidenzen für diesen Zusammenhang (Mackintosh 1998). Allerdings argumentiert Lynn (1994), dass dies daran liegt, dass bei der Erstellung des am häufigsten verwendeten Intelligenztests, dem Wechsler IQ-Test, diejenigen Subkomponenten entfernt wurden, die einen starken Geschlechtsunterschied zugunsten von Männern erzeugen. Tatsächlich wird der mentale Rotationstest, der die deutlichsten Geschlechtseffekte zeigt, in den meisten IQ-Verfahren nicht eingesetzt. Obwohl somit viele Intelligenztests so konzipiert wurden, dass sie Geschlechtsunterschiede minimieren, gibt es trotzdem Evidenzen, dass Männer einen leichten IQ-Vorteil von bis zu 4 Punkten haben (Lynn 1994; Alexopoulos 1996). Eventuell spiegelt dieser leichte Intelligenzvorteil die größere Anzahl neokortikaler Neurone im Gehirn von Männern wieder. Auf der anderen Seite haben Frauen in einem anderen häufig verwendete-

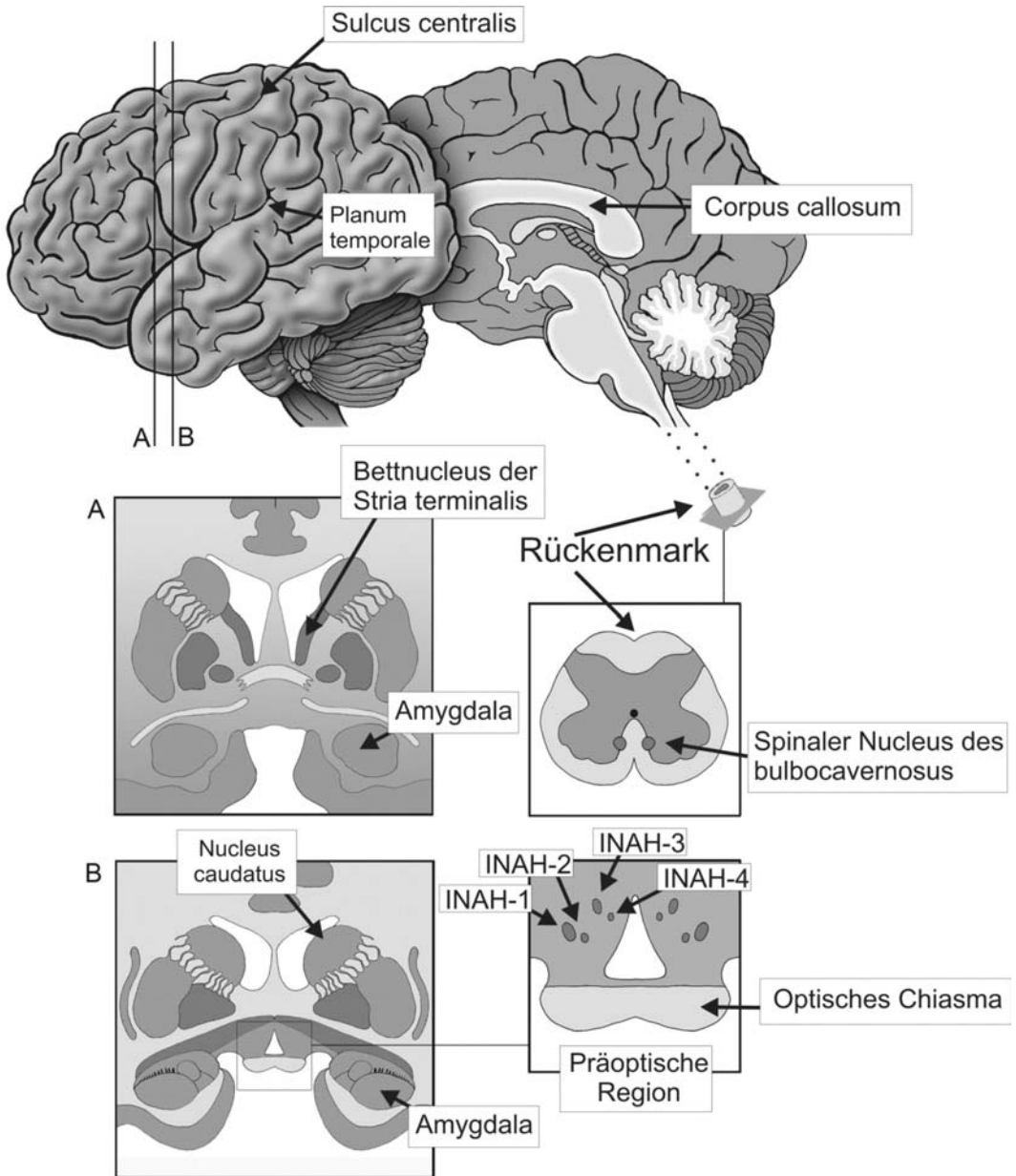
ten IQ-Test, dem Stanford-Binet, leichte Vorteile (Hines 2004).

Nach wie vor lässt sich die Frage nach möglichen Intelligenzunterschieden zwischen den Geschlechtern nicht befriedigend beantworten. Neuroanatomische Geschlechtsunterschiede sind biologische Phänomene. Intelligenz ist dagegen ein psychologisches Konstrukt, dessen Messung mit Annahmen und Operationalisierungen verbunden ist. Heutige Verfahren sind meist so konstruiert, dass sie keine Geschlechtsunterschiede erzeugen. Man kann natürlich Intelligenztests entwerfen, die durch den Einsatz geschlechtssensitiver Subtests Frauen bzw. Männer bevorzugen. Ein objektiver Standard für die Messung von Geschlechtsunterschieden in der Intelligenz existiert somit nicht.

## 5.2.2 Kortikale Subregionen

Analysiert man die neokortikalen Regionen im Einzelnen, zeigt sich, dass es einige kritische Regionen gibt, die regionale Geschlechtsunterschiede aufweisen (■ Abb. 5.1).

**Planum temporale.** Ein kritisches Areal für Geschlechtsdimorphismen ist das Planum temporale, ein posterior des auditorischen Kortex gelegenes Areal auf der Oberfläche des Gyrus temporalis superior. Traditionell wird angenommen, dass das Planum temporale mit Sprachprozessen in Zusammenhang steht, da es zum Teil mit dem Wernicke-Areal überlappt (Moffat et al. 1998; doch siehe Habib u. Robichon 2003). Das Planum temporale ist bei den meisten Menschen linkshemisphärisch größer (Geschwind u. Levitsky 1986). Diese Asymmetrie scheint bei Frauen aber signifikant reduziert zu sein (De Courten-Meyers 1999; Shapleske et al. 1999; doch siehe Zaidel et al. 1995) oder sogar vollständig zu fehlen (Kulynych et al. 1991). Die reduzierte Asymmetrie des Planum temporale könnte evtl. mit der geringeren Sprachasymmetrie von Frauen in Zusammenhang stehen (McGlone 1977). Darüber hinaus findet man Geschlechtsunterschiede auch in dem zytoarchitektonischen Aufbau des Planum temporale (Witelson et al. 1995). Die Schichten II und IV weisen bei Frauen eine höhere Packungsdichte auf. Da in Lamina IV



■ **Abb. 5.1.** Schematische Darstellung der Hirnregionen, bei denen sich Geschlechtsunterschiede nachweisen lassen. Oben sind zwei Hirnhälften dargestellt, wobei die linke in seitlicher und die rechte in medialer Ansicht vorliegt. Der Pfeil auf das Planum temporale verweist eigentlich auf den Sulcus lateralis auf dem das Planum temporale aufliegt (hier nicht sicht-

bar). Die mit A und B gekennzeichneten Striche geben zwei Frontalschnittebenen wieder, bei denen unten ein kleiner Ausschnitt in Vorderansicht gezeigt wird. Die Schnittebene B wird rechts unten noch weiter vergrößert, um die Details der präoptischen Region zu zeigen. Nur die im Text besprochenen Strukturen wurden in den Teilabbildungen bezeichnet

die Fasern aus dem Thalamus terminieren, könnte dieser Sexualdimorphismus auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verarbeitung auditorischer Informationen im Sprachsystem hindeuten. Hutsler und Galuske (2003) zeigten, dass sich im Wernicke-Areal Kolumnen von Neuronen nachweisen lassen, die konstante Abstände zueinander aufweisen. Linksseitig sind die Abstände zwischen diesen Kolumnen größer und könnten somit mehr Verarbeitungsraum für den auditorischen Input aus dem Thalamus bereitstellen. Eine höhere Packungsdichte in dieser Eingangsschicht bei Frauen würde evtl. somit eine weniger differenzierte Analyse des frequenzspezifischen Inputs bedeuten.

**Sulcus centralis.** Der Sulcus centralis markiert die Grenze zwischen Frontal- und Parietalkortex. Rechtshändige Männer weisen einen deutlich tieferen Sulcus centralis in der linken Hemisphäre auf als in der rechten. Dieser Geschlechtsdimorphismus interagiert mit Händigkeit, sodass die Asymmetrie des Sulcus centralis bei rechtshändigen Männern mit zunehmender Linkshändigkeit abnimmt und 62% der konsistent linkshändigen Männer sogar eine invertierte Asymmetrie zeigen. Frauen zeigen keine entsprechende Asymmetrie (Amunts et al. 2000).

### 5.2.3 Corpus callosum

Das Corpus callosum verbindet die beiden kortikalen Hemisphären miteinander (■ Abb. 5.1). Bis zu 800 Millionen Fasern verlaufen durch diese Kommissur und machen sie zur größten interhemisphärischen Verbindung des menschlichen Gehirns (Aboitiz et al. 1992; Tomasch 1954). Der posteriore Teil des Corpus callosums (Isthmus und Splenium) stellt die Interaktion zwischen den visuellen Arealen sicher und scheint bei Frauen größer zu sein (Clark u. Zaidel 1994; DeLacoste-Utamsing u. Holloway 1982; Holloway et al. 1993; Oka et al. 1999; Steinmetz et al. 1992). Prinzipiell könnte dieser Unterschied ein Artefakt sein, dass durch Gehirngrößendifferenzen zwischen den Geschlechtern entsteht (Jäncke et al. 1997). Allerdings finden einige Autoren auch nach entsprechenden Gehirngrößenkorrekturen geschlechtsspezifische Größen-

differenzen (Holloway et al. 1993) während andere nur sehr geringe (Constant u. Ruther 1996; Matano u. Nakano 1998) oder gar keine Geschlechtsunterschiede im Corpus callosum beobachtet haben (Aboitiz et al. 1992; Hopper et al. 1994; Weis et al. 1989).

Auch Metaanalysen brachten keine Klarheit. Auf der Basis von 43 Studien finden Driesen u. Raz (1995), dass das relative Ausmaß des Corpus callosums bei Frauen größer ist, das absolute hingegen bei Männern. Im Gegensatz fanden Bishop und Wahlsten (1997) in ihrer Metaanalyse von 49 Studien weder absolute noch relative Geschlechtsunterschiede in der Form oder Größe des Spleniums.

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf die Wirkung gonadaler Steroidhormone wie Östradiol oder Testosteron, die Geschlechtsunterschiede im Corpus callosum erzeugen könnten (Fitch u. Denenberg 1998; Mack et al. 1993; Nunez u. Juraska 1998). In einer Humanstudie, an der 70 männliche Versuchspersonen teilnahmen, korrelierte die Konzentration von Testosteron der untersuchten Probanden mit der Morphologie des posterioren Teils des Corpus callosums (Moffat et al. 1997). Die Autoren vermuten, dass dem Steroidhormon Testosteron während einer frühen Phase der Individualentwicklung eine bedeutende Rolle beim Aufbau der callosalen Architektur zukommt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass für geschlechtsspezifische Unterschiede des Corpus callosums kein klares Bild existiert. Eventuell ließe sich ein Teil der anatomischen Varianz reduzieren, wenn das individuelle Niveau von Geschlechtshormonen stärker berücksichtigt werden würde.

## 5.3 Subkortikale Regionen

Lange Zeit war unklar, wo man im Gehirn nach Sexualdimorphismen suchen muss. Das änderte sich, nachdem Hirnregionen gefunden wurden, deren Nervenzellen Rezeptoren für Sexualhormone besitzen. Diese liegen vor allem in der Amygdala, in Kernen der präoptischen Region sowie im Bett-nukleus der Stria terminalis (BNST). Tatsächlich unterscheiden sich all diese Bereiche anatomisch zwischen Männern und Frauen. Und diese Areale haben noch etwas gemeinsam: Sie alle verarbei-

ten bei Nagetieren wie z. B. Ratten und Hamstern Informationen über **Pheromone**, die ihnen das **Vomeronasalorgan (VNO)** liefert.

Pheromone sind biochemische Substanzen, die innerhalb einer Art für die soziale Kommunikation verwendet werden. Das Riechen von Pheromonen kann das sexuelle Interesse zwischen Männchen und Weibchen wecken oder auch zwischen Männchen Aggressionshandlungen erzeugen. Pheromone werden durch das VNO an der Basis der Nasenöffnung wahrgenommen. Das VNO projiziert dann direkt bzw. über den akzessorischen olfaktorischen Bulbus zu den oben aufgelisteten Strukturen des Gehirns (Guillamón u. Segovia 1997). Der Sexualdimorphismus des gesamten Systems ist bei Ratten wahrscheinlich eine Folge seiner Einbettung in das pheromonale System, da alle Strukturen, die sich zwischen Männchen und Weibchen unterscheiden, Pheromoneindrücke verarbeiten und Informationen aus dem VNO erhalten. Bei Menschen ist die Situation merkwürdig: Unser VNO scheint nicht mehr funktionstüchtig zu sein und trotzdem besitzen wir noch die Sexualdimorphismen in seinen früheren Projektionszielen. Wie kommt das?

Das menschliche VNO findet sich noch bei den meisten Individuen (Knecht et al. 2001), hat aber keine Verbindungen mehr zum Gehirn (Keverne 2002). Genetische Studien zeigen, dass Vorfahren der Altweltaffen, aus denen sich dann später Menschenaffen und auch der Mensch entwickelten, vor ca. 23 Millionen Jahren die Fähigkeit verloren, Pheromone im VNO zu verarbeiten (Zhang u. Webb 2003). Fast zeitgleich entwickelte sich bei Altweltaffen das trichromatische Farbsehen (und somit die Möglichkeit, die Farbe Rot wahrzunehmen) sowie die stark durchbluteten genitalen Schwellungen während der geschlechtsbereiten Tage bei Weibchen (die von Männchen als Aufforderung wahrgenommen werden). Wahrscheinlich durchliefen unsere Vorfahren eine Veränderung, an deren Ende nicht mehr olfaktorische, sondern visuelle sexuelle Signale verwendet wurden. Das VNO verlor seine Bedeutung und ist heute bei Erwachsenen nicht mehr sexualdimorph, obwohl es während der fötalen Entwicklung noch Geschlechtsunterschiede aufweist (Smith et al. 1997).

Und trotzdem reagieren wir auf einige Pheromone. Pheromone aus dem Achselschweiß von

Frauen sind z. B. in der Lage, den Zyklus von Frauen zu synchronisieren (McClintock 1984). Pheromone aus dem männlichen Achselschweiß führen bei Frauen und männlichen Homosexuellen zu Aktivierungen in hypothalamischen Regionen, die mit Sexualverhalten in Zusammenhang stehen (Savic et al. 2005). Heterosexuelle Männer zeigen keine entsprechenden Aktivierungen. Das bedeutet, dass wir evtl. auch ohne ein funktionstüchtiges VNO Pheromone ähnlich verarbeiten wie Nager. Wahrscheinlich hat unser primäres olfaktorisches System im Laufe der Evolution die Fähigkeit erworben, Pheromone zu verarbeiten. Da diese bei Frauen und Männern unterschiedliche Wirkungen haben, besitzen wir zusätzlich die Sexualdimorphismen der Amygdala, des Bettnukleus der Stria terminalis und der präoptischen Region. Von diesen Strukturen wird nun die Rede sein.

### 5.3.1 Bettnukleus der Stria terminalis

Der Bettnukleus der Stria terminalis (BNST) liegt im ventralen Vorderhirn und kommuniziert über die Stria terminalis mit der medialen Amygdala (■ Abb. 5.1). Dichte und Verteilung von Androgen- und Östrogenrezeptoren in der BNST sind bei Frauen und Männern unterschiedlich (Fernandez-Guasti et al. 2000; Kruijver et al. 2003). Zwei Forschungsgruppen konnten zeigen, dass die Volumina von Unterregionen der BNST bei Männern größer sind als bei Frauen (Allen u. Gorski 1990; Zhou et al. 1995). Die Situation bei Ratten ist identisch, nur dass hier in anderen Subregionen der BNST auch größere Volumina für Weibchen gefunden wurden und gezeigt werden konnte, dass diese Geschlechtsdimorphismen von frühen organisierenden Effekten der Sexualhormone abhängen (Guillamón u. Segovia 1997). Bei Menschen belegt die Arbeit von Zhou et al. (1995), dass bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen die Größe des BNST dem von Frauen entsprach. Da diese Struktur nicht durch spätere Hormonsubstitutionen zu schrumpfen scheint und nicht mit der sexuellen Orientierung kovariert, könnte der Größenunterschied etwas mit der Geschlechtsidentität zu tun haben. Bei Ratten zeigen Neurone des BNST erhöhte Aktivität beim Riechen von Weibchen, die geschlechtsbereit

sind (Kelliher et al. 1999). Läsionen der BNST führen zu der Unfähigkeit der Männchen, nur durch diese Geruchsstoffe eine Erektion zu erzielen (Liu et al. 1997).

### 5.3.2 Amygdala

Goldstein et al. (2001) wiesen nach, dass bei Männern das Volumen der Amygdala relativ zum Gesamtvolumen des Gehirns größer ist. Die Amygdala ist ein aus vielen Substrukturen zusammengesetzter Bereich des limbischen Systems, das sowohl mit der Verarbeitung emotionaler Prozesse als auch mit der emotionsabhängigen Konsolidierung von Gedächtnisinhalten in Zusammenhang steht (■ Abb. 5.1). Im Folgenden soll besonders ihre Rolle bei der geschlechtsspezifischen Gedächtnismodulation dargestellt werden.

**Emotionale Erregung**, wie z. B. beim Betrachten einer schrecklichen Filmszene, führt zur Aktivierung der Amygdala (Canli et al. 2002). Diese wiederum moduliert andere Hirnstrukturen, die an der Bildung von Gedächtnisspuren zu dieser Filmszene beteiligt sind (McGaugh et al. 1996). Das bedeutet, dass die Amygdala nicht bei allen Gedächtnisbildungsprozessen involviert ist, sondern nur bei solchen mit emotionaler Bedeutung. Ferner scheint die Amygdala nicht beim Abruf, sondern nur bei der Bildung emotional getönter Gedächtnisinhalte eine Rolle zu spielen. Wie dies passiert, konnte zu einem großen Teil im Tierexperiment geklärt werden.

Das **Adrenalin** des Nebennierenmarkes wird vor allem in stressinduzierenden Lernsituationen freigesetzt (McCarty und Gold 1981). Adrenalininjektionen nach Lernsituationen erhöhen den Erinnerungserfolg (McGaugh 1983). Die gedächtnisfördernde Wirkung von Adrenalin scheint durch die Amygdala vermittelt zu sein, da die elektrische Reizung der Amygdala die Gedächtniskonsolidierung verändert und diese Wirkung durch periphere Adrenalinvergabe nach dem Lernen moduliert wird (Liang et al. 1985). Läsionen der Amygdala verhindern diesen gedächtnisfördernden Effekt der Adrenalinvergabe. Da Adrenalin nur marginal die Blut-Hirn-Schranke passiert, müssen die im peripheren Nervensystem vermittelten Wirkungen

von Adrenalin die Amygdala erreichen. Tatsächlich moduliert Adrenalin die peripheren Anteile des Vagusnervs. Dieser projiziert u. a. auf den Nucleus solitarius des Hirnstamms, der wiederum mit noradrenergen Fasern in die Amygdala projiziert (McGaugh et al. 1996).

Die Wirkung dieser noradrenergen Projektion kann durch den  $\beta$ -adrenerge Antagonisten **Propranolol** beeinflusst werden. Wenn direkt nach einer Lernsituation Propranolol in die Amygdala injiziert wird, entfällt die gedächtnisfördernde Wirkung der Adrenalinvergabe (Liang et al. 1986). Demnach moduliert das Nebennierenmark über die Adrenalinfreisetzung indirekt die Amygdala. Die Projektionen der Amygdala zum Hippokampus und zum präfrontalen Kortex beeinflussen entsprechend dem Grad der emotionalen Erregung die Konsolidierung der Gedächtnisbildung.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse legten die Grundlage für Untersuchungen am Menschen. Cahill et al. (1994) lasen ihren Versuchspersonen zwei Geschichten vor, die mit jeweils 12 Bildern illustriert waren. Eine der Geschichten war emotional neutral, die andere aufwühlend. Allerdings war die emotionale Geschichte nur in ihrem mittleren Handlungsstrang aufregend, während Anfang und Ende der Handlung neutral waren. Während der Sitzung bekamen die Versuchspersonen entweder Propranolol oder ein Placebo. Eine Woche später erinnerte sich die Placebogruppe besonders an den aufwühlenden Mittelteil der emotionalen Geschichte und weniger an den Anfangs- oder Schlussteil. Die Propranololgruppe zeigte eine reduzierte Erinnerung für den mittleren Teil des emotionalen Films, konnte sich aber an alles andere sehr gut erinnern. In einer nachfolgenden Studie konnte bei einer Patientin, die praktisch keine Amygdala mehr besaß, ein ähnlicher Effekt gezeigt werden (Cahill et al. 1995).

Schauen Versuchspersonen einen emotional aufwühlenden Film an oder betrachten sie abstoßende bzw. sexuell erregende Bilder, kommt es zur Aktivierung der Amygdala. Bei Männern ist diese Aktivierung hauptsächlich rechtsseitig, bei Frauen linksseitig (Canli et al. 2002; Cahill et al. 2004). Je größer die rechtsseitige (bei Männern) bzw. die linksseitige (bei Frauen) amygdaläre Aktivierung ist, desto besser können sich die Versuchsperson

an die gesehenen Szenen erinnern (Cahill et al. 2001). Aus der Forschung zur Asymmetrie der visuellen Informationsverarbeitung ist bekannt, dass die linke Hemisphäre eine Tendenz zur Analyse lokaler Stimuluskomponenten hat, während rechtshemisphärisch eher globale Musteranteile verarbeitet werden (Evert u. Kmen 2003). Die Links-rechts-Unterschiede der Amygdalaaktivierung könnten evtl. implizieren, dass Frauen bei emotional erregenden Ereignissen die Tendenz haben, Stimulusdetails zu speichern, während Männer eher allgemeine Zusammenhänge enkodieren. Cahill und van Stegeren (2003) testeten diese Hypothese, indem sie weiblichen bzw. männlichen Versuchspersonen Propranolol bzw. Placebo verabreichten und sie dann eine emotionale Geschichte hören ließen. Eine Woche später wurden die Versuchspersonen unerwartet auf ihre Erinnerungen zu dem Film befragt. Tatsächlich erinnerten sich in der Propranololgruppe Frauen weniger häufig an periphere Details und Männer seltener an zentrale Elemente.

Zusammengefasst ergibt sich folgendes Szenario: Emotional aufwühlende bzw. stressinduzierende Situationen führen zu einer Freisetzung von Adrenalin in der Nebennierenrinde. Das im Blut zirkulierende Adrenalin aktiviert den Nervus vagus, welcher über den Nucleus solitarius die Prozesse der Amygdala moduliert. Abhängig vom Grad der Erregung können die Projektionen der Amygdala in den Hippokampus und das Frontalhirn den Grad der Gedächtniskonsolidierung für das emotionale Ereignis beeinflussen. Dadurch, dass bei Frauen die amygdaläre Aktivierung primär linksseitig ist, neigen Frauen dazu, die Details eines emotionalen Ereignisses zu behalten. Die rechtsseitige amygdaläre Aktivierung bei Männern führt dagegen eher zu einer Speicherung essenzieller Hauptmerkmale des Ereignisses.

### 5.3.3 Präoptische Region

Im Jahre 1971 entdeckten Raisman und Field, dass sich die Proportionen unterschiedlicher Synapsentypen in der Grenzregion der präoptischen Region (POA) zum BNST zwischen weiblichen und männlichen Ratten unterschieden. Wurden

männliche Rattenjungen früh kastriert, entsprachen ihre Synapsen denen von Weibchen. Bekamen weibliche Rattenjungen Androgene, entwickelte sie als ausgewachsene Tiere ein männliches Synapsenmuster. Diese Arbeit war die Initialzündung für Untersuchungen zu morphologischen Geschlechtsunterschieden in subkortikalen Regionen.

Die POA liegt vor und über der Kreuzung der optischen Nerven (optisches Chiasma) und bildet den vorderen Abschluss des Hypothalamus (■ Abb. 5.1). Sie beherbergt eine Vielzahl von Kernen, die wahrscheinlich mit verschiedenen Aspekten des Sexualverhaltens assoziiert sind (Balthazart et al. 1998). Entsprechend unterscheiden sich Männer und Frauen in der Dichte und Verteilung von Androgen- und Östrogenrezeptoren in diesem Bereich des Hypothalamus (Fernandez-Gustasi et al. 2000; Kruijver et al. 2003). 1978 entdeckten Gorski et al., dass bei männlichen Ratten ein Kern im medialen Aspekt der POA sechsmal so groß ist wie bei Weibchen. Sie nannten diese Struktur den **sexually dimorphic nucleus** des POA (SDN-POA). Entsprechend den Konzeptionen der »organisierenden« Effekte von Sexualhormonen reduziert eine Kastration männlicher Ratten die Vergrößerung der SDN-POA bei der Geburt, während die Vergabe von Androgenen bei der Geburt zu einer Vergrößerung dieser Struktur bei weiblichen Ratten führt. Offensichtlich führt die Anwesenheit von Androgenen im männlichen Embryo zu einer Erhöhung der Neuronenanzahl von neugeborenen Neuronen, die in den SDN-POA einwandern, während beim weiblichen Jungtier mehr Neurone absterben (Jacobson u. Gorski 1981). Dadurch maximiert sich der Unterschied in der Anzahl der SDN-POA-Neurone zwischen den Geschlechtern.

Bei sexuell unerfahrenen männlichen Ratten führen Läsionen der SDN-POA zu einer verzögerten Kopulation mit geschlechtsbereiten Weibchen sowie zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Ejakulation (De Jonge et al. 1989). Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Verhaltenseffekte nicht das Resultat motorischer, sondern motivationaler Natur sind. Männliche Tiere mit SDN-POA-Läsionen haben kein Interesse, sich in der Nähe geschlechtsbereiter Weibchen aufzuhalten (Balthazart et al.

1998). Sexuelle Handlungen führen bei Männchen zu einer dramatischen neuralen Aktivierung der SDN-POA (Mas 1995), und eine Kopulation zieht einen erhöhte metabolischen Umsatz nach sich (Wood u. Newman 1993).

Der bei Weibchen wesentlich kleinere SDN-POA spielt ebenfalls bei der Regulation des Sexualverhaltens eine Rolle, wenn auch deutlich anders als bei Männchen. Läsionen dieser Struktur bei weiblichen Ratten führen zur Auslösung der Lordosis, eine Aufforderungshandlung zur Kopulation, bei der das Weibchen ihr Hinterteil und den Schwanz hebt, damit es vom Männchen bestiegen werden kann. Offensichtlich liegt die Funktion der SDN-POA im intakten weiblichen Tier in der Hemmung der Lordosis (McCarthy und Becker 2002).

### 5.3.4 Nucleus bulbocavernosus

Die Musculi bulbocavernosus und ischiocavernosus sind bei Männern mit der Basis des Penis und bei Frauen mit der Basis der Klitoris verbunden. Die Motoneurone, die die Kontraktion des M. bulbocavernosus kontrollieren befinden sich am medialen Rand des spinalen Ventralhorns im lumbalen Rückenmark (Abb. 5.1). Sie bilden einen eigenen Hirnkern, den spinalen Nucleus des bulbocavernosus (SNB). Da die entsprechenden Muskeln bei Männern wesentlich größer sind, ist der männliche SNB größer als der weibliche (Forger et al. 1992). Bei Ratten haben die Weibchen keine entsprechenden Muskeln und daher vermutlich als adulte Tiere keinen SNB. Sie werden aber mit einem SNB und

#### Nucleus interstitialis des anterioren Hypothalamus

Auch bei Menschen findet sich ein Sexualdimorphismus in der Region, die dem SDN-POA der Ratte entspricht. Hier liegen vier kleine Hirnkerne, die von Allen und Gorski (1991) Nucleus interstitialis des anterioren Hypothalamus 1–4 (INAH 1–4) benannt wurden. INAH 1–4 beim Menschen zeigen die gleichen neurochemischen Merkmale wie SDN-POA bei Ratten (Gao u. Moore 1996). INAH 3 ist bei männlichen Rhesusaffen (Byne 1998) und Männern (Byne et al. 2000) größer und hat mehr Nervenzellen als bei Frauen. Allerdings entsteht der Sexualdimorphismus bei Menschen zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr (Swaab et al. 1992) und somit deutlich nach der Hauptwirkung embryonaler bzw. fötaler organisierender Effekte durch Sexualhormone. Es ist somit möglich, dass zwar die Grundlage des Geschlechtsunterschieds in der menschlichen präoptischen Region früh angelegt wird, aber erst spät nachweisbar ist. Es ist allerdings auch denkbar, dass Androgene den Sexualdimorphismus erst in späteren Entwicklungsphasen bedingen und somit Umwelteinflüssen unterliegen können (Cooke et al. 1999). Im Jahre 1991 konnte LeVay bestätigen, dass INAH 3 bei Männern größer ist als bei Frauen. Darüber hinaus zeigten seine Daten, dass INAH 3

bei homosexuellen Männern signifikant kleiner ist als bei heterosexuellen und ungefähr das Volumen aufweist wie bei Frauen (über die sexuelle Orientierung dieser Frauen hatte er keine Auskunft). Potenzielle hirnstukturelle Veränderungen in Folge einer AIDS Erkrankung konnten ausgeschlossen werden. Zehn Jahre später untersuchte ein neues Team von Wissenschaftlern mit wesentlich mehr Gehirnen von hetero- und homosexuellen Menschen die präoptische Region. Sie bestätigten, dass der INAH 3 bei Männern signifikant größer ist und mehr Neuronen beinhaltet. Auch in dieser Studie konnten potenzielle Effekte durch AIDS ausgeschlossen werden. Homosexuelle Männer hatten eine deutliche Tendenz zu einem kleineren INAH-3-Volumen als heterosexuelle Männer, die Anzahl der Nervenzellen war aber nicht unterschiedlich. Insgesamt bedeuten diese Ergebnisse, dass nicht nur das Geschlecht, sondern auch die sexuelle Orientierung eine Größendifferenz im Volumen von neuronalen Strukturen in der präoptischen Region nach sich ziehen könnte. Da nicht die Zellzahl betroffen ist, sondern das Volumen, resultiert der Unterschied wahrscheinlich aus Differenzen in dem Raum, den dendritische und axonale Verschaltungen einnehmen.

## 5.4 · Zerebrale Asymmetrien

den entsprechenden Muskeln geboren. Eine Woche nach der Geburt sterben sowohl Muskeln als auch der SNB ab (Rand u. Breedlove 1987). Eine einzige Testosteroninjektion bei Weibchen sichert das Überleben des SNB (Breedlove und Arnold 1983). Hierbei wird auch das Überleben der Muskeln gesichert. Die Motorneurone sterben deshalb nicht ab, weil ihre Zielmuskeln erhalten bleiben (Fishman u. Breedlove 1988).

### 5.4 Zerebrale Asymmetrien

Frauen und Männer unterscheiden sich bei einigen verbalen und räumlichen kognitiven Fähigkeiten (► Kap. 6). Sowohl verbale (primär linkshemisphärische) als auch räumliche (primär rechtshemisphärische) Verarbeitungsprozesse sind lateralisiert (Hugdahl u. Davidson 2002). Die Mehrzahl der Untersuchungen weist zudem daraufhin, dass die Lateralisation dieser Funktionen bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen (McGlone 1980; Meinschaefer et al 1999; Rasmjou et al. 1999). Nach lokalisierten Hirnläsionen zeigen z. B. Männer stärkere verbale Defizite nach linkshemisphärischen Schädigungen und ausgeprägtere visuell-räumliche Defizite nach rechtshemisphärischen Läsionen, während die Defizite für Frauen weniger hemisphärenspezifisch sind (McGlone 1977; Inglis u. Lawson 1981). Die Geschlechtsunterschiede bei Untersuchungen an hirngesunden Probanden sind zum Teil nicht sehr konsistent, lassen sich aber trotzdem in Metaanalysen nachweisen (Voyer 1996). Wenn sich Männer und Frauen sowohl in einigen kognitiven Leistungen als auch in der Lateralisation dieser Fähigkeiten unterscheiden, ist es denkbar, dass die Geschlechtsunterschiede in den Asymmetrien und in den kognitiven Leistungen kausal verknüpft sind.

Güntürkün und Hausmann (2003) entwickelten auf Grundlage dieser Überlegungen und tierexperimenteller Evidenzen (Skiba et al. 2000; Keyser et al. 2000) das Konzept der **dualen Kodierung zerebraler Asymmetrien**. Es sieht vor, dass Lateralisationen sowohl aus strukturellen Links-Rechts-Unterschieden des Gehirns als auch aus asymmetrischen Interaktionen zwischen den Hemisphären resultieren. Die strukturelle Ebene wird wahrscheinlich in der frühen Ontogenese festgelegt, ist überdauernd

und entspricht dem Prinzip der organisierenden Effekte. Einige kritische Regionen für solche strukturelle Asymmetrieunterschiede zwischen Männern und Frauen wurden bereits in ► Kap. 5.2.2 besprochen. Die asymmetrische Interaktionsebene resultiert dagegen aus dem momentanen kommissuralen Austausch zwischen den Hemisphären und kann dynamisch über kurze Zeitabstände variieren. Tatsächlich gibt es einige Evidenzen für asymmetrische Interaktionen über das Corpus callosum (Marzi et al. 1991; Novicka et al. 1996; Nalcaci et al. 1999). Geschlechtsunterschiede könnten somit sowohl eine strukturelle (statische und überdauernde) als auch eine dynamische (kurzfristig veränderbare) Ebene besitzen. Die dynamische Ebene kann durch die momentane Konzentration von Sexualhormonen moduliert werden und variiert somit z. B. bei Frauen über den Zyklus. Dieser Zusammenhang soll nun erläutert werden.

Zerebrale Asymmetrien verändern sich bei Frauen über die verschiedenen Phasen des **Menstruationszyklus**. Allerdings liefern die bisherigen Studien ein recht heterogenes Bild bezüglich der Art und Richtung der Veränderungen. Einige Untersuchungen fanden die größten Hemisphärenasymmetrien während der Zyklusphasen mit hohen Steroidhormonkonzentrationen (meist mittluteale Phase) (Objekterkennung: Bibawi et al. 1995; dichotisches Hören: Hampson 1990; Sanders u. Wenmoth 1998; Linien halbieren: McCourt et al. 1997). In anderen Aufgaben erscheint dagegen zur gleichen Zyklusphase keine Asymmetrie (Gesichtserkennung: Bibawi et al. 1995; lexikale Entscheidung: Chiarello et al. 1989; Heister et al. 1989; Rode et al. 1995). Andere Studien finden die stärksten Lateralisationsmuster während der Menses (niedrigstes Hormonniveau von Östradiol und Progesteron) (Gesichtserkennung: Heister et al. 1989; Objektvergleich: Rode et al. 1995; dichotisches Hören von verbalen Stimuli: Mead u. Hampson 1996; dichotisches Hören von Musik: Sanders u. Wenmoth 1998). Sanders und Wenmoth (1998) beobachteten komplementäre Modulationen der Asymmetrien mit einem Rechts-Ohr-Vorteil für verbale Aufgaben während der mittlutealen Phase und einem Links-Ohr-Vorteil für dichotische Musikaufgaben während der Menses.

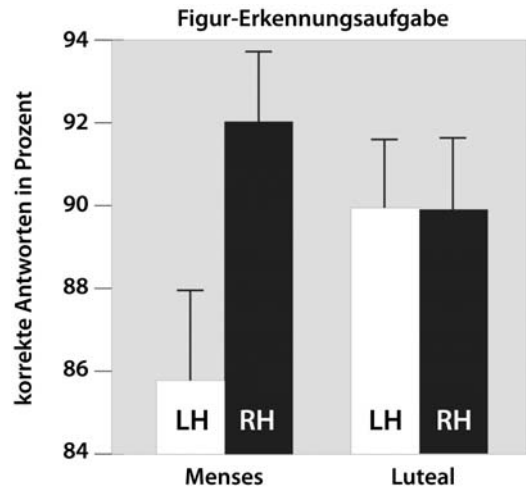
Ein Teil der Widersprüche resultiert aus der Tatsache, dass nur die wenigsten Studien die Hor-



monkonzentrationen der Frauen zum Testzeitpunkt tatsächlich gemessen haben. Da ein großer Prozentsatz weiblicher Versuchspersonen ein anderes Hormonbild zeigen, als aus der Angabe ihres Zyklustages geschlussfolgert, ist die Kontrolle dieser Variable extrem wichtig (Gordon et al. 1986). Außerdem testen alle diese Studien jede Frau mehrmals zu hormonell distinkten Zyklusphasen. Diese Messwiederholung stellt aber eine weitere konfundierende Variable dar, weil sie zu »Carry-over-Effekten« führen kann (Hampson 1990; Hausmann u. Güntürkün 1999; Mead u. Hampson 1996).

Die erste Studie, die all diese konfundierenden Effekte kontrollierte, untersuchte funktionelle zerebrale Asymmetrien bei spontanzyklischen Frauen zur Menses und zur mittlutealen Zyklusphase mit sowohl links- (Wortvergleich) als auch rechts-hemisphärischen (geometrische Figuren und Gesichterdiskrimination) visuellen Halbfeldaufgaben (Hausmann u. Güntürkün 2000). Messungen der Speichel-Steroidhormonkonzentrationen sorgten für die Post-hoc-Validierung der Zyklusphasen. Die Ergebnisse der jungen Frauen wurden mit denen von Männern und postmenopausalen Frauen verglichen, die ebenfalls zweimal, mit einem Intertestintervall von 14 Tagen, mit diesen Aufgaben getestet wurden. Die spontanzyklischen Frauen zeigten unabhängig von der verwendeten Aufgabe eine reduzierte zerebrale Asymmetrie zur mittlutealen Hormonhochphase, wohingegen deutliche Links-rechts-Unterschiede zur Menses auftraten (■ Abb. 5.2). Männer und postmenopausale Frauen zeigten starke funktionelle zerebrale Asymmetrien, die über beide Messzeitpunkte stabil blieben. In der Gruppe der spontanzyklischen Frauen korrelierte Progesteron, in der figuralen Vergleichsaufgabe signifikant mit der Asymmetriestärke. Je höher die Konzentration von Progesteron bei der einzelnen Probandin war, umso stärker reduzierte sich die funktionelle zerebrale Asymmetrie.

Die meisten Experimente wählen zur Untersuchung der Wirkung von Sexualhormonen auf Asymmetrien ein Querschnittsdesign, bei dem Frauen zu verschiedenen Phasen ihres Zyklus untersucht werden. Hausmann et al. (2002) untersuchten diese Frage in einer Längsschnittstudie bei der 12 spontanzyklische Frauen in einem drei-



■ **Abb. 5.2.** Leistung der linken (LH) bzw. rechten Hemisphäre (RH) junger Frauen während der Menses bzw. der lutealen Phase ihres Menstruationszyklus in einer Figurerkennungsaufgabe. Hierbei mussten die Versuchspersonen angeben, ob eine geometrische Figur, die sie sich einige Sekunden anschauen, identisch ist mit einer zweiten, die ihnen für Sekundenbruchteile im linken oder rechten visuellen Halbfeld dargeboten wurde. Die rechte Hirnhälfte ist bei solchen Aufgaben überlegen. Dies zeigt sich bei jungen Frauen nur während der Hormonniedrigphase der Menses

tägigen Abstand über einen Zeitraum von sechs Wochen mit den drei bereits genannten visuellen Halbfeldaufgaben untersucht wurden. Zu diesen 15 Messzeitpunkten wurden neben den Verhaltensdaten Blutproben von jeder Probandin erhoben, um die Serumkonzentrationen von Progesteron, Östradiol, Testosteron, LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) zu ermitteln. Durch dieses Vorgehen gelang eine nahezu perfekte Validierung der Zyklusphasen. Erneut korrelierte Progesteron sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt negativ mit der Asymmetriestärke in der figuralen Vergleichsaufgabe. Östradiol zeigte dagegen insbesondere im Querschnittsdesign einen gleichgerichteten Effekt auf beide Hemisphären und veränderte dadurch die zerebrale Asymmetrie nicht.

Aus diesen Daten wurde die Hypothese der **progesteronmodulierten interhemisphärischen Interaktion** formuliert (Hausmann u. Güntürkün 2000). Dieses Modell basiert auf der Annahme,

dass der interhemisphärische Informationstransfer einen zentralen Mechanismus darstellt, um funktionelle zerebrale Asymmetrien zu generieren bzw. aufrechtzuerhalten (Hellige 1993; Chiarello u. Maxfield 1996). Da die linke und die rechte Hemisphäre parallele und teilweise voneinander unabhängige Prozessoren repräsentieren, werden regulative Mechanismen notwendig, die die Outputs der beiden Prozessoren koordinieren, selektieren und integrieren. Die interhemisphärische Inhibition könnte der Mechanismus sein, durch den die Leistung des bilateralen Systems vereint wird (Chiarello u. Maxfield 1996).

Die durch das Corpus callosum verlaufenden Axone stammen zu 95% von exzitatorischen glutamatergen Pyramidalneuronen (Conti u. Manzoni 1994). Trotzdem führt die kallosale Erregung durch die sekundäre Aktivierung GABAerger Interneurone durch Pyramidalneurone der kontralateralen Seite (Toyama u. Matsunami 1976), zu einer weitverbreiteten Inhibition in der kontralateralen Hemisphäre (Conti u. Manzoni 1994; Innocenti 1980). Das Corpus callosum übt demnach auf die kontralaterale Hirnhälfte keine einfache Exzitation oder Inhibition aus, sondern induziert dort ein kurzes exzitatorisches postsynaptisches Potenzial, dem eine längere Inhibition folgt (Kawaguchi 1992). Unterbricht man pharmakologisch durch einen Non-NMDA-Glutamat-Rezeptorblocker den Interhemisphärischen Transfer, unterbindet man sowohl die kurze exzitatorische als auch die lange inhibitorische Wirkung (Kawaguchi 1992). Dieser Effekt könnte sich funktionell in schwächeren zerebralen Asymmetrien ausdrücken.

Physiologische Dosen von Progesteron besitzen ähnliche pharmakologische Eigenschaften (Smith et al. 1987a,b). Daraus lässt sich folgern, dass Progesteron die kortikokortikale Transmission reduziert, indem es insbesondere die exzitatorische Antwort der Neurone auf Glutamat unterdrückt. Dieser Effekt könnte während der mittlutealen Phase des Menstruationszyklus zu einer funktionellen Entkopplung beider Hemisphären und damit zu einer temporären Reduktion der funktionellen Asymmetrie führen. Obwohl Östradiol im Gegensatz zu Progesteron die neuronale Antwort auf Glutamat um bis zu 86% erhöht (Smith et al. 1988), werden bei der kombinierten

Wirkung von Progesteron und Östradiol (ähnlich der mittlutealen Phase) die Glutamatrezeptoren so herunterreguliert, wie durch Progesteron allein (Smith et al. 1987a).

Hausmann et al. (2006) haben die Annahmen dieser Hypothese einer direkten physiologischen Überprüfung mittels transkranieller Magnetstimulation unterworfen. Hierbei wurde bei 13 Frauen in drei verschiedenen Zyklusphasen der Motorikortex über der Repräsentation des kontralateralen Daumens aktiviert. Da die kortikale Erregung als Inhibition auch über das Corpus callosum auf die homotope kontralaterale Seite transferiert wird, lässt sich die transkallosale Hemmung aus der Länge der ipsilateralen »silent period« im Elektromyogramm des ersten M. interosseus des Daumens abschätzen.

Die Studie zeigte, dass der **interhemisphärische Transfer zyklusabhängig** variiert und einen Zusammenhang mit den Progesteron- und Östradiolkonzentrationen aufweist. In einer weiteren Studie (Hausmann et al., in Bearbeitung) wurde ein einfaches Reaktionszeitparadigma (Poffenberger 1912) verwendet, um die zyklusbedingten Veränderungen in der interhemisphärischen Transferzeit (IHTT) mittels Elektroenzephalogramm (EEG) zu messen. Poffenberger nahm an, dass es möglich ist die Interhemisphärische Transferzeit abzuschätzen. Da sowohl die visuellen als auch die distal motorischen Projektionen kontralateral verlaufen, sollte die Hand schneller auf einen visuellen Reiz reagieren, der ihr im ipsilateral visuellen Halbfeld präsentiert wurde (ungekreuzter Pfad). Muss die Hand dagegen auf einen Reiz im kontralateral visuellen Halbfeld reagieren, (ungekreuzter Pfad) dann sollte die Reaktion mit einer kurzen Verzögerung auftreten. Dieser Zeitunterschied zwischen der gekreuzten und ungekreuzten Bedingung wurde als direkter Schätzer der IHTT angenommen. Die IHTT bei gesunden Probanden liegt zwischen 2 und 6 ms (Braun 1992). Auf der neuronalen Ebene lässt sich die IHTT durch die Messung der evozierten Potenziale (EP) bestimmen. Die EP-IHTT über den okzipitalen und parietalen Hirnarealen werden abgeleitet von den frühen EP-Komponenten nach lateraler Stimulation der visuellen Halbfelder und variieren über verschiedene Studien zwischen 5 und 20 ms (Brown et al. 1994). Tatsächlich konnte

zeigt werden, dass die EP-IHTT während der lutealen Phase signifikant länger als während der Menses ausfällt. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Annahme, dass die interhemisphärische Interaktion über den Menstruationszyklus variiert.

Neuere Studien zu der aktivierenden Hormoneffekten auf die funktionelle Hemisphärenasymmetrie und die interhemisphärische Interaktion deuten darauf hin, dass auch Östradiol in der Lage ist die Interaktion zwischen der linken und rechten Hemisphäre zu modulieren (Hausmann 2005; Holländer et al. 2005). Diese aktuellen Befunde könnten dafür sprechen, dass verschiedene Sexualhormone durch ihre spezifischen neuromodulatorischen Eigenschaften unterschiedliche Aspekte der interhemisphärischen Interaktion beeinflussen können. Das Ziel zukünftiger Forschung wird es sein, diese spezifischen Hormonwirkungen zu beschreiben und das bisherige Modell zur hormonmodulierten interhemisphärischen Entkopplung zu präzisieren (Hausmann 2005).

### Fazit

Männer und Frauen haben unterschiedliche Gehirne. Die neuroanatomischen Geschlechtsunterschiede finden sich auf allen Ebenen, vom Neokortex bis zum Rückenmark. Die Geschlechtsdifferenzen in den subkortikalen Strukturen sind wahrscheinlich maßgeblich an den Mechanismen der sexuellen Orientierung und der sexuellen Handlungsweisen beteiligt. Für die Geschlechtsunterschiede des Neokortex existiert momentan noch kein klares funktionelles Korrelat, aber wahrscheinlich sind sie, ähnlich wie die zerebralen Asymmetrien, an der Generierung kognitiver Geschlechtsunterschiede beteiligt. Zerebrale Asymmetrien sind wahrscheinlich das kombinierte Ergebnis struktureller Asymmetrien und Links-Rechts-Unterschieden in der interhemisphärischen Kommunikation über die Kommissuren. Da dieser kommissurale Transfer durch die Konzentration von weiblichen Sexualhormonen moduliert wird, verändern sich bei Frauen kommissurale Interaktionen und somit Lateralisationen und kognitive Prozesse während des weiblichen Monatszyklus.

### Literatur

- Aboitiz F, Scheibel AB, Fischer RS, Zaidel E (1992) Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research* 598:143–153
- Alexopoulos DS (1996) Sex differences and IQ. *Pers Individ Diff* 20:445–450
- Allen LS, Gorski RA (1990) Sexual difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J Comp Neurol* 302:697–706
- Allen LS, Gorski RA (1991) Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *J Comp Neurol* 312: 97–104
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K (2000) Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 38:304–312
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze II V, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WTC (1993) Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiat* 150:130–134
- Andersen BB, Gundersen HJ, Pakkenberg B (2003) Aging of the human cerebellum: a stereological study. *J Comp Neurol* 466:356–365
- Ankney CD (1992) Sex differences in relative brain size: The mismeasure of woman, too? *Intelligence* 16:329–336
- Balthazart J, Absil P, Gerard M, Appeltants D, Ball GF (1998) Appetitive as well as consummatory male sexual behavior in Japanese quail are differentially regulated by subregions of the preoptic medial nucleus. *J Neurosci* 18:6512–6527
- Bibawi D, Cherry B, Hellige JB (1995) Fluctuations of perceptual asymmetry across time in women and men: Effects related to the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 33:131–138
- Bishop KM, Wahlsten D (1997) Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 21:581–601
- Braun CMJ (1992) Estimation of interhemispheric dynamics from simple unimodal reaction to extrafoveal stimuli. *Neuropsychology Review* 3:321–65
- Breedlove SM (1994) Sexual differentiation of the human nervous system. *Ann Rev Psychol* 45:389–418
- Breedlove SM, Arnold AP (1983) Hormonal control of a developing neuromuscular system II Sensitive periods for the androgen-induced masculinization of the rat spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J Neurosci* 3:424–432
- Broca P (1861) Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol* 2:235–238
- Brown WS, Larson EB, Jeeves MA (1994) Directional asymmetries in interhemispheric transmission time: Evidence from visual evoked potentials. *Neuropsychologia* 32:439–448
- Byne W (1998) The medial preoptic and anterior hypothalamic regions of the rhesus monkey: cytoarchitectonic comparison with the human and evidence for sexual dimorphism. *Brain Res* 793:346–350
- Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S (2000) The interstitial nuclei of the

- human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res* 856:254–258
- Byne W, Tobet S, Mattiace LA, Lasco MS, Kemether E, Edgar MA, Morgello S, Buchsbaum MS, Jones LB (2001) The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Horm Behav* 40:86–92
- Cahill L, van Stegeren A (2003) Sex-related impairment of memory for emotional events with  $\beta$ -adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem* 79:81–88
- Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994)  $\beta$ -adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371:702–704
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:296
- Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, Potkin SG, Alkire MT (2001) Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 75:1–9
- Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J (2004) Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 11:261–266
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabriel JDE (2002) Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10789–10794
- Carne RP, Vogrin S, Litewka L, Cook MJ (2006) Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J Clin Neurosci* 13:60–72
- Chiarello C, Maxfield L (1996) Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain and Cognition* 30:81–108
- Chiarello C, McMahon MA, Schaffer K (1989) Visual cerebral lateralization over phases of the menstrual cycle: A preliminary investigation. *Brain and Cognition* 11:18–36
- Clark AS, MacLusky NJ, Goldman-Rakic PS (1988) Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey. *Endocrinology* 123:932–940
- Clarke JM, Zaidel E (1994) Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphology and hemispheric specialization. *Behavioral Brain Research* 64:185–202
- Constant D, Ruther H (1996) Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. *Brain Research* 727:99–106
- Conti F, Manzoni T (1994) The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behavioural Brain Research* 64:37–53
- Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM (1999) A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7538–7540
- De Courten-Meyers GM (1999) The human cerebral cortex: gender differences in structure and function. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 58:217–226
- De Jonge FH, Louwse AL, Ooms MP, Evers P, Endert E, Van der Poll NE (1989) Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Res Bull* 23:483–492
- De Lacoste-Utamsing C, Holloway RL (1982) Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science* 16:1431–1432
- Driesen NR, Raz N (1995) The influence of sex, age, and handedness on the corpus callosum morphology: a meta analysis. *Psychobiology* 23:240–247
- Evert DL, Kmen M (2003) Hemispheric asymmetries for global and local processing as a function of stimulus exposure duration. *Brain and Cognition* 51:115–142
- Fernandez-Guasti A, Kruijver FP, Fodor M, Swaab DF (2000) Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J Comp Neurol* 425:422–435
- Fishman RB, Breedlove SM (1988) Neonatal androgen maintains sexually dimorphic muscles in the absence of innervation. *Muscle Nerve* 11:553–560
- Fitch RH, Denenberg VH (1998) A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behavioral Brain Science* 21:311–327
- Forger NG, Hodges LL, Roberts SL, Breedlove SM (1992) Regulation of motoneuron death in the spinal nucleus of the bulbocavernosus. *J Neurobiol* 23: 1192–1203
- Gao B, Moore RY (1996) The sexually dimorphic nucleus of the hypothalamus contains GABA neurons in rat and man. *Brain Res* 742:163–171
- Geschwind N, Levitsky W (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech regions. *Science* 161:186–187
- Giedd J, Snell J, Lange N, Rafapakse J, Kaysen D, Vaituzis C, Vauss R, Hamburger S, Kozuch P, Rapoport J (1996) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebral Cortex* 6:551–560
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11:490–497
- Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res* 148:333–346
- Guillamón A, Segovia S (1997) Sex differences in the vomeronasal system. *Brain Res Bull* 44:377–382
- Güntürkün O, Hausmann M (2003) The dual coding hypothesis of human cerebral asymmetries. *J Neurol Sci (Turk)* 20:140–150
- Habib M, Robichon F (2003) Structural correlates of brain asymmetry: studies in left-handed and dyslexic individuals In: Hugdahl K, Davidson RJ (eds) *The asymmetrical brain*, 2<sup>nd</sup> ed. MIT, Cambridge, pp 681–716
- Hampson E (1990) Variations in sex related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain and Cognition* 14:26–43
- Hausmann M (2005) Hemispheric asymmetry in spatial attention across the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 43:1559–1567
- Hausmann M, Güntürkün O (1999) Sex differences in functional cerebral asymmetries in a repeated measures design. *Brain and Cognition* 41:263–275
- Hausmann M, Güntürkün O (2000) Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: The hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia* 38:1362–1374

- Hausmann M, Becker C, Gather U, Güntürkün O (2002) Functional cerebral asymmetries during the menstrual cycle: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Neuropsychologia* 40:808–816
- Hausmann M, Tegenthoff M, Sängler J, Janssen F, Güntürkün O, Schwenkreis P (2006) Transcallosal inhibition across the menstrual cycle: A TMS study. *Clin Neurophysiol* 117:26–32
- Hellige JB (1993) Hemispheric asymmetry: what's right and what's left. Harvard University Press, Cambridge
- Heister G, Landis T, Regard M, Schroeder-Heister P (1989) Shift of functional cerebral asymmetry during the menstrual cycle. *Neuropsychologia* 27:871–880
- Hines M (2004) Brain gender. Oxford University Press, Oxford
- Hölländer A, Hausmann M, Hamm JP, Corballis MC (2005) Sex hormonal modulation of hemispheric asymmetries in the attentional blink. *Journal of the International Neuropsychological Society* 11:263–272
- Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R, Harper C (1993) Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: relative size of the corpus callosum. *American Journal of Physical Anthropology* 92:481–498
- Hopper KD, Patel S, Cann TS, Wilcox T, Schaeffer JM (1994) The relationship of age, gender, handedness, and sidedness to the size of the corpus callosum. *Academic Radiology* 1:243–248
- Hugdahl K, Davidson RJ (2002) Brain asymmetry, 2<sup>nd</sup> ed. MIT Press, Cambridge
- Hutsler J, Galuske RA (2003) Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci* 26:429–435
- Inglis J, Lawson JS (1981) Sex differences in the effects of unilateral brain damage on intelligence. *Science* 212:693–695
- Innocenti GM (1980) The primary visual pathway through the corpus callosum: morphological and functional aspects in the cat. *Arch Ital Biol* 118:124–188
- Ivanovic DM, Leiva BP, Castro CG, Olivares M G, Jansana, J M M, Castro, V G, Almagia AAF, Toro TD, Urrutia MSC, Miller PT, Bosch EO, Larrain CG, Perez H T (2004) Brain development parameters and intelligence in Chilean high school graduates. *Intell* 32:461–479
- Jacobson CD, Gorski RA (1981) Neurogenesis of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the rat. *J Comp Neurol* 196:519–529
- Jäncke L, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H (1997) The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *Cerebral Cortex* 7:48–56
- Kawaguchi Y (1992) Receptor subtypes involved in callosal-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Exp Brain Res* 88:33–40
- Kawata M (1995) Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Rev* 24:1–46
- Kelliher KR, Liu YC, Baum MJ, Sachs BD (1999) Neuronal Fos activation in olfactory bulb and forebrain of male rats having erections in the presence of inaccessible estrous females. *Neurosci* 92:1025–1033
- Keverne EB (2002) Pheromones, vomeronasal function, and gender-specific behavior. *Cell* 108 735–738
- Keyser C, Diekamp B, Güntürkün O (2000) Evidence for asymmetries in the phasic intertact interactions in the pigeon (*Columba livia*) and their potential role in brain lateralisation. *Brain Res* 852:406–413
- Knecht M, Kuhna D, Huttenbrink KB, Witt M, Hummel T (2001) Frequency and localization of the putative vomeronasal organ in humans in relation to age and gender. *Laryngoscope* 111:448–452
- Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2003) Estrogen-receptor-beta distribution in the human hypothalamus: similarities and differences with ER alpha distribution. *J Comp Neurol* 466:251–277
- Kulynych JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DR (1994) Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cerebral Cortex* 4:107–118
- Lemaitre H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer MB (2005) Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage* 26:900–911
- LeVay SA (1991) difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253:1034–1037
- Liang KC, Bennett C, McGaugh JL (1985) Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behav Brain Res* 15:93–100
- Liang KC, Juler RG, McGaugh JL (1986) Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res* 368:125–133
- Liu YC, Salamone JD, Sachs BD (1997) Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *J Neurosci* 17:5245–5253
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2004) Gender differences in cortical complexity. *Nature Neurosci* 7:799–800
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Woods RP, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2005) Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. *Neuroimage* 26:493–501
- Lynn R (1994) Sex differences in intelligence and brain size: a paradox resolved. *Pers Individ Diff* 17:257–271
- Mack CM, Fitch RH, Cowell PE, Schrott LM, Denenberg VH (1993) Ovarian estrogen acts to feminize the female rat's corpus callosum. *Developmental Brain Research* 71:115–119
- Mackintosh NJ (1998) Reply to Lynn. *J Biosoc Sci* 30:533–539
- Marzi CA, Bisiacchi P, Nicoletti R (1991) Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis. *Neuropsychologia* 29:1163–77
- Mas M (1995) Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 19:261–277
- Matano S, Nakano Y (1998) Size comparison of the male and female human corpus callosum from autopsy samples. *Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie* 82:67–73
- McCarty R, Gold PE (1981) Plasma catecholamines: effects of footshock level and hormonal modulators of memory storage. *Horm Behav* 15:168–182

- McCarthy MM, Becker JB (2002) Neuroendocrinology of sexual behavior in the female. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCarthy MM (eds) Behavioral endocrinology. MIT Press, Cambridge, pp 117–151
- McClintock MK (1984) Estrous synchrony: Modulation of ovarian cycle length by female pheromones. *Physiol Behav* 32:701–705
- McCourt ME, Mark VW, Radonovich KJ, Willison SK, Freeman P (1997) The effects of gender, menstrual phase and practice on the perceived location of the midsagittal plane. *Neuropsychologia* 35:717–724
- McGaugh JL (1983) Hormonal influences on memory. *Annu Rev Psychol* 34:297–323
- McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996) Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3508–13514
- McGlone J (1977) Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain* 100:775–793
- McGlone J (1980) Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behavioral and Brain Sciences* 3:215–263
- Mead LA, Hampson E (1996) Asymmetric effects of ovarian hormones on hemispheric activity: Evidence from dichotic and tachistoscopic tests. *Neuropsychology* 10:578–87
- Meinschaefer J, Hausmann M, Güntürkün O (1999) Laterality effects in the processing of syllable structure. *Brain and Language* 70:287–293
- Moffat SD, Hampson E, Lee DH (1998) Morphology of the planum temporale and the corpus callosum in left handers with evidence of left and right hemisphere speech representation. *Brain* 121:2369–79
- Moffat SD, Hampson E, Wickett JC, Vernon PA, Lee DH (1997) Testosterone is correlated with regional morphology of the human corpus callosum. *Brain Research* 767:297–304
- Nalcaci E, Basar-Eroglu C, Stadler M (1999) Visual evoked potential interhemispheric transfer time in different frequency bands. *Clin Neurophysiol* 110:71–81
- Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC (2000) Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiat Res Imag* 98:1–13
- Novicka A, Grabowska A, Fersten E (1996) Interhemispheric transmission of information and functional asymmetry of the human brain. *Neuropsychologia* 34:147–51
- Nunez JL, Juraska JM (1998) The size of the splenium of the rat corpus callosum: influence of hormones, sex ratio, and neonatal cryoanesthesia. *Developmental Psychobiology* 33:295–303
- Oka S, Miyamoto O, Janjua NA, Honjo-Fujiwara N, Ohkawa M, Nagao S, Kondo H, Minami T, Toyoshima T, Itano T (1999) Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum. *Neuroreport* 10:937–940
- Pakkenberg B, Gundersen HJG (1997) Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 384:312–320
- Pilgrim C, Hutchison JB (1994) Developmental regulation of sex differences in the brain: can the role of gonadal steroids be redefined? *Neurosci* 60:843–855
- Poffenberger AT (1912) Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centres. *Archives of Psychology* 23:1–73
- Raisman G, Field PM (1971) Sexual dimorphism in the preoptic area of the rat. *Science* 173:731–733
- Rand MN, Breedlove SM (1987) Ontogeny of functional innervation of bulbocavernosus muscles in male and female rats. *Brain Res* 430:150–152
- Rasmjou S, Hausmann M, Güntürkün O (1999) Hemispheric dominance and gender in the perception of an illusion. *Neuropsychologia* 37:1041–1047
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD (2004) Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 25:377–396
- Rode C, Wagner M, Güntürkün O (1995) Menstrual cycle affects functional cerebral asymmetries. *Neuropsychologia* 33:855–865
- Sanders G, Wenmoth D (1998) Verbal and music dichotic listening task reveal variations in functional cerebral asymmetry across the menstrual cycle that are phase and task dependent. *Neuropsychologia* 36:869–874
- Savic I, Berglund H, Lindström P (2005) Brainresponses to putative pheromones in homosexual men. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7356–7361
- Smith TD, Siegel MI, Mooney MP, Burdi AR, Burrows AM, Todhunter JS (1997) Prenatal growth of the human vomeronasal organ. *Anat Rec* 248:447–455
- Shapleske J, Rossel SL, Woodruff PW, David AS (1999) The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research Review* 29:26–49
- Skiba M, Diekamp B, Prior H, Güntürkün O (2000) Lateralized interhemispheric transfer of color cues: evidence of dynamic coding principles of visual lateralization in pigeons. *Brain Lang* 73:254–273
- Smith SS, Waterhouse BD, Chapin JK, Woodward DJ (1987a) Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Res* 400:353–359
- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ (1987b) Locally applied progesterone metabolites alter neuronal responsiveness in the cerebellum. *Brain Res Bull* 18:739–747
- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ (1988) Locally applied estrogens potentiate glutamate-evoked excitation of cerebral Purkinje cells. *Brain Res* 475:272–282
- Steinmetz H, Jäncke L, Kleinschmidt A, Schlaug G, Volkman J, Huang Y (1992) Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology* 42:749–752
- Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA (1992) The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Progr Brain Res* 93:205–217
- Tomasch J (1954) Size, distribution, and number of fibers in the human corpus callosum. *Anat Rec* 119:119–135
- Toyama K, Matsunami K (1976) Convergence of specific visual and commissural impulses upon inhibitory interneurons of the cat's visual cortex. *Neurosci* 1:107–112

- Voyer D (1996) On the magnitude of laterality effects and sex differences in functional lateralities. *Laterality* 1:51–83
- Weis S, Weber G, Wenger E, Kimbacher M (1989) The controversy about a sexual dimorphism of the human corpus callosum *International Journal of Neuroscience* 47:169–173
- Wickett JC, Vernon PA, Lee, D H (2000) Relationship between factors of intelligence and brain volume. *Pers Individ Diff* 29:1095–1122
- Witelson SF, Glezer II, Kigar DL (1995) Women have greater density of neurons in the posterior temporal cortex. *Journal of Neuroscience* 15:3418–3428
- Witelson SF, Kigar DL (1992) Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: Bilateral differences in relation to handedness in men. *Journal of Comparative Neurology* 323:175–182
- Wood RJ, Newman SW (1993) Mating activates androgen receptor containing neurons in chemosensory pathways of the male Syrian hamster brain. *Brain Res* 614:65–77
- Zaidel E, Aboitiz F, Clarke J (1995) Sexual dimorphism in interhemispheric relations: anatomical-behavioral convergence. *Biological Research* 28:27–43
- Zhang J, Webb DM (2003) Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates. *Proc Natl, Acad Sci USA* 100:8337–8341
- Zhou J, Hofman MA, Gooren LJJ, Swaab DF (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378:68–70

# Kognitive Geschlechtsunterschiede

*Markus Hausmann*

- 6.1 Einführung – 106**
- 6.2 Geschlechtsunterschiede in spezifischen kognitiven Funktionen – 107**
  - 6.2.1 Raumkognition – 107
  - 6.2.2 Sprachliche Kognition – 110
  - 6.2.3 Wahrnehmungsgeschwindigkeit – 112
  - 6.2.4 Motorische Fertigkeiten – 112
  - 6.2.5 Mathematische Fähigkeiten – 114
- 6.3 Ursachen kognitiver Geschlechtsunterschiede – 114**
  - 6.3.1 Hirnstrukturen – 115
  - 6.3.2 Geschlechtshormonelle Einflüsse – 115
  - 6.3.3 Geschlechterrollen und Geschlechtsstereotypen – 118
- 6.4 Der psychobiosoziale Ansatz – 119**
- 6.5 Alltagsrelevanz kognitiver Geschlechtsunterschiede – 120**
- Literatur – 121**





Inspektor Craddock: »Ich glaube, bloß ein Weibergehirn und bestimmt auch nur Ihres konnte auf so was kommen.« Miss Marple: »Es mag Sie ja irritieren, Inspektor, das weibliche Gehirne manchmal den männlichen überlegen sind, doch Sie müssen sich nun leider damit abfinden.« (*Agatha-Christie-Verfilmung* »16 Uhr 50 ab Paddington«)

»Männer sind Frauen geistig überlegen«, »Frauen können nicht einparken«, »Männer können nicht zuhören«, »Frauen können keine Landkarten lesen«, »Männer können sich nur auf eine Sache gleichzeitig konzentrieren«, »Frauen sind geschickter«, »Frauen verwechseln Links und Rechts«. Dies ist nur einer kleinen Auswahl von Vorurteilen, die uns die Teilnehmer zu Beginn eines Einführungskurses zu kognitiven Geschlechtsunterschieden nannten. Solche und ähnliche Vorteile über die Unterschiede in den mentalen Fähigkeiten von Frauen und Männern gelten sicherlich nicht nur für Bochumer Psychologiestudenten, sondern sind tief verwurzelt in unserer Gesellschaft. Dieses Kapitel möchte einen kleinen Einblick in die Forschung zu den empirischen Befunden kognitiver Geschlechtsunterschiede geben und die Frage beantworten, ob sich Männer und Frauen tatsächlich in bestimmten Denkprozessen und Fertigkeiten voneinander unterscheiden. Lassen sich bestimmte Vorurteile wissenschaftlich belegen?

## 6.1 Einführung

In der Tat beobachtet eine Vielzahl von Studien Geschlechtsunterschiede in kognitivem Verhalten. Das bedeutet nicht, dass ein Geschlecht generell intelligenter ist als das andere, sondern dass es spezifische kognitive Funktionen gibt, in denen sich Frauen und Männer voneinander unterscheiden. Von vornherein sei dabei angemerkt, dass es sich hier nicht um absolute, sondern relative Leistungsunterschiede handelt. Die kognitiven Unterschiede innerhalb einer Geschlechtergruppe sind deutlich größer als zwischen den Geschlechtern. Aufgrund dieser großen Überschneidung sind Leistungsvorausagen alleine auf der Basis der Geschlechtszugehörigkeit eines Individuums nicht möglich.

Als Ursachen für kognitive Geschlechtsunterschiede sind sowohl biologische als auch soziale


Faktoren diskutiert worden. Aussagen darüber, welche dieser Faktorengruppen bedeutsamer für kognitive Geschlechtsunterschiede sind, lassen sich in der Regel nicht treffen. Beide Faktorengruppen haben sich als relevant herausgestellt. Darüber hinaus gibt es einige Beispiele dazu, wie diese Faktoren miteinander interagieren bzw. wie soziale Einflüsse durch biologische Faktoren vermittelt werden können und vice versa. Kognitive Geschlechtsunterschiede werden in der aktuellen Forschung im Rahmen eines psychobiosozialen Ansatzes untersucht. Der Ausbau eines solchen Modells ist sicherlich eine der größten Herausforderungen der aktuellen Geschlechterforschung. Das vorliegende Überblickskapitel gibt einen kleinen Einblick in die aktuelle Forschung kognitiver Geschlechtsunterschiede und räumt so mit einer Vielzahl der Mythen und Vorurteile in diesem faszinierenden Gebiet auf.

## 6.2 Geschlechtsunterschiede in spezifischen kognitiven Funktionen

### Geschlechtsunterschiede bei Laut- und Formtests

Ein britisches Forscherteam berichtete 1975 in dem renommierten amerikanischen Wissenschaftsmagazin *Science* von einem einfachen Experiment. Coltheart und seine Mitarbeiter (1975) instruierten männliche und weibliche Versuchspersonen, alle Buchstaben des Alphabets zu zählen, die den Laut »e« enthalten (Lauttest). In einem zweiten Telexperiment sollten die gleichen Versuchspersonen die Buchstaben zählen, die als Großbuchstaben eine Rundung enthalten (Formtest). Alle Versuchspersonen sollten die beiden Aufgaben mental durchführen, ohne dabei die Buchstaben laut auszusprechen oder sie zu notieren. Die Gesamtleistung in beiden Aufgaben unterschied sich für die untersuchten Personen nicht voneinander. Allerdings zeigte sich, dass die Leistung in den beiden Aufgabentypen mit dem Geschlecht der Probanden variierte. Deutlich mehr Frauen als Männer führten die verbale Aufgabe (Lauttest) korrekt durch, wohingegen die räumliche Aufgabe (Formtest) von deutlich mehr Männern korrekt gelöst wurde. Diese Untersuchung zeigte zweierlei: Einerseits unterscheiden sich Männer und Frauen nicht in der Gesamtleistung dieses Tests, sondern nur in den spezifischen Aufgabentypen, des Weiteren zeigen Männer durchschnittlich bessere Leistungen in der räumlichen Aufgabe, wohingegen Frauen durchschnittlich bessere Leistungen im verbalen Test aufweisen. Das Ergebnis von besseren räumlichen Leistungen von Männern (Beispiel Formtest) und besseren sprachlichen Leistungen von Frauen (Beispiel Lauttest) konnte in mehreren nachfolgenden Studien repliziert werden.


Die kanadische Psychologin Doreen Kimura hat eine Liste von spezifischen kognitiven Funktionen zusammengestellt, für die in der Fachliteratur häufig Geschlechtsunterschiede beschrieben wurden, d. h. Funktionen, in denen Frauen durchschnittlich bessere Leistungen zeigen als Männer, und


umgekehrt Frauen im Durchschnitt den Männern überlegen sind (Kimura 2002). Einige dieser spezifischen kognitiven Funktionen sind in  Abb. 6.1 aufgeführt. Grundsätzlich lassen sich die Tests grob in wenige Funktionsbereiche unterteilen. In spezifischen verbalen und feinmotorischen Aufgaben sind Frauen den Männern eher überlegen, während in spezifischen räumlichen Aufgaben die Männer durchschnittlich bessere Leistungen zeigen.

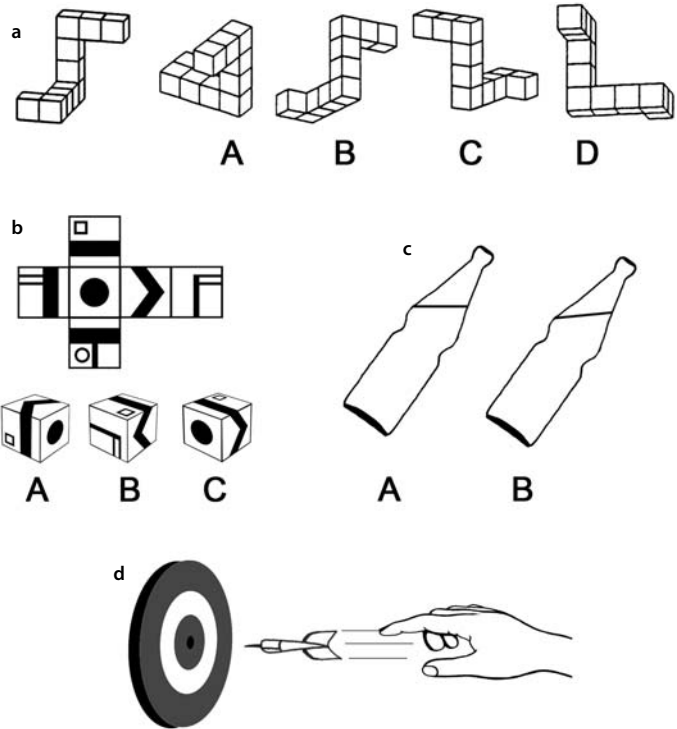
Kann dies als ein klarer Hinweis für die oben genannten Vorurteile angesehen werden? Die Geschlechterforschung der letzten Jahrzehnte zeigt, dass es keine globalen Funktionskategorien gibt, in denen das eine oder das andere Geschlecht einen eindeutigen Leistungsvorteil aufzeigt.

### 6.2.1 Raumkognition

Insgesamt werden drei Kategorien der Raumkognition voneinander unterschieden. Hierbei handelt es sich um die räumliche Wahrnehmung, räumliche Visualisierung und mentale Rotation (Linn u. Petersen 1985).

**Räumliche Wahrnehmung.** Bei den Tests zur räumlichen Wahrnehmung müssen die Versuchspersonen räumliche Beziehungen zwischen Objekten oder in Bezug zum eigenen Körper herstellen. Zu diesen Tests gehört z. B. der **Rod-and-frame-Test**, bei dem die Versuchspersonen einen Stab vertikal in einem Rahmen platzieren müssen, der um einige Winkelgrad gedreht ist (Witkin et al. 1962). Ein anderes prominentes Beispiel ist der **Wasserlevel-Test** (Inhelder u. Piaget 1958). Dieser Test verlangt das Einzeichnen einer horizontalen Linie in einer gekippten Flasche (.

**Räumliche Visualisierung.** Die räumliche Visualisierung bezeichnet eine Funktion bei der eine komplizierte, mehrstufige mentale Manipulation räumlicher Informationen verlangt wird ( Abb. 6.1). Diese Aufgabe kann auch räumliche Prozesse beinhalten, wie sie bei der räumlichen Wahrnehmung und der mentalen Rotation gefordert werden. Zu solchen Aufgaben gehören z. B. die »**versteckten Figuren**« (hidden figures) oder der **Paper-folding-Test**.



■ **Abb. 6.1a–d.** Die funktionellen Domänen der Männer. **a** Mentaler Rotationstest (Peters 1995). Es sollen die zwei Vergleichsfiguren markiert werden, die die Originalfigur in rotierter Position abbilden. Richtige Antwort ist A und C. **b** Test zur räumlichen Visualisierung. Probanden müssen entscheiden, welcher Würfel der Faltvorlage nicht entspricht. Richtige Antwort ist B. **c** Wasserlevel-Test. Probanden müssen die physikalisch korrekte Alternative nennen. Richtige Antwort ist A. **d** Zielgerichtetes Werfen

**Mentale Rotation.** Hierbei geht es um die räumliche Fähigkeit, dreidimensionale (3D) Figuren schnell und möglichst akkurat um eine oder mehrere räumliche Achsen mental zu rotieren, um zwei oder mehrer Objekte so miteinander vergleichen zu können (■ Abb. 6.1a).

Geschlechtsunterschiede in der Raumkognition lassen sich jedoch nicht für alle diese Aufgaben beobachten. Basierend auf den Richtlinien für die **Effektstärke d** von Cohen (1977) bezeichnet ein  $d$  von 0,20, 0,50 und 0,80 (Minimalwerte) kleine, mittlere und große Effektstärken. Insbesondere Aufgaben zur mentalen Rotation zeigen in verschiedenen Studien sehr robuste Geschlechtsunterschiede von bis zu einer ganzen Standardabweichung ( $d=1,00$ ) oder sogar darüber hinaus (Linn u. Peterson 1985; Masters u. Sanders 1993). Für die Aufgaben zur räumlichen Wahrnehmung und Visualisierung, die einen Geschlechtsunterschied zeigen, ist die Effektstärke  $d$  mit 0,50 dagegen eher moderat (Kimura

2002). Die mentale Rotation kann somit sicherlich als ein Sonderfall räumlichen Vorstellungsvermögens und kognitiver Geschlechtsunterschiede insgesamt angesehen werden.

Der **mentale Rotationstest** (Vandenberg u. Kuse 1978) gilt als der geschlechtssensitivste Papier-Bleistift-Test, der in der (neuro-)psychologischen Forschung bekannt ist. In einer einfacheren Variante des Tests müssen die Probanden entscheiden, ob es sich bei zwei abstrakten Würfelfiguren (Shepard u. Metzler 1971) um identische, aber rotierte Stimuli handelt, oder ob sich diese Figuren voneinander unterscheiden (Spiegelbild) und nicht durch mentales Rotieren um eine oder mehrere Achsen in Übereinstimmung gebracht werden können. In einer revidierten Fassung des mentalen Rotationstests (Peters 1995), werden den Versuchspersonen eine Ausgangsfigur sowie vier Vergleichsfiguren gezeigt. Aufgabe der Probanden in diesem Papier-Bleistift-Test ist es genau die beiden Vergleichsfiguren zu markieren, die die Ori-

ginalfigur in rotierter Position abbilden. Die zwei weiteren Figuren unterscheiden sich deutlich vom Original und zeigen in der Regel eine gespiegelte Figur. Insgesamt besteht der Test aus 24 solcher Items, die unter Zeitdruck in zwei unterschiedlichen Sätzen à 12 Items absolviert werden müssen (■ Abb. 6.1a).

Bestimmte **Charakteristika der Aufgabe**, die nicht in direkten Zusammenhang mit der mentalen Rotation stehen, beeinflussen die Stärke des Leistungsunterschiedes zwischen Männern und Frauen zum Teil erheblich. Die Tatsache, dass es sich bei den Shepard-Metzler-Figuren um dreidimensionale (3D) Stimuli handelt, scheint die Stärke des Geschlechtsunterschiedes in diesen Papier-Bleistift-Tests nur unwesentlich zu beeinflussen. Der starke Geschlechtsunterschied bleibt in dem gleichen Ausmaß erhalten, wenn die Probanden »schwierige« zweidimensionale (2D) Figuren mental rotieren müssen (Collins u. Kimura 1997). Als ein wesentlicher Leistungsfaktor wurde der Zeitzwang bei der Durchführung der verschiedenen mentalen Rotationstests diskutiert. Obwohl Widersprüche existieren (z. B. Prinzel u. Freeman 1995; Resnick 1993), beobachteten einige Studien, dass sich die Geschlechtsunterschiede nahezu auflösen, wenn die Probanden genügend Zeit zur Lösung der Aufgaben zur Verfügung haben (Goldstein et al. 1990; Voyer 1997). Eine aktuelle Studie von Peters (2005) untersuchte den Faktor Zeit bei der Durchführung des mentalen Rotationstest auf verschiedene Art und Weise. Diese Studie untersuchte in einem ersten Experiment die geschlechtsspezifische Leistungsverteilung in Abhängigkeit von der fortschreitenden Zeit. Die Ergebnisse, die auf einer großen Stichprobe basierten (N=1765), zeigten, dass der Geschlechtsunterschied im Fortlauf des Experiments ansteigt, und dass weniger Frauen als Männer das letzte Item innerhalb eines Aufgabensatzes erreichten. Wird den Versuchspersonen im Vergleich zur Standardbedingung doppelt soviel Zeit zur Durchführung des Tests gelassen, so zeigte sich allerdings ein unverändert starker Geschlechtsunterschied, obwohl die Leistung für beide Geschlechter beträchtlich anstieg. Das letzte Ergebnis spricht klar dagegen, dass es sich bei dem Zeitdruck um einen kritischen Leistungsfaktor in dieser Aufgabe handelt. Eine andere Studie (Kerkman et al. 2000) lässt

vermuten, dass der Faktor Zeit, vermittelt durch geschlechtsspezifische Lösungsstrategien, vielleicht doch einen Einfluss auf die Leistungsunterschiede in der mentalen Rotation nehmen könnte. Wenn Frauen nur zwei rotierte bzw. gespiegelte Figuren miteinander vergleichen müssen, so sind sie in etwa gleich schnell und akkurat wie eine männliche Vergleichsgruppe. Wenn jedoch mehrere Figuren mit dem Original für die Lösung eines Items verglichen werden müssen, dann zeigen Männer einen Vorteil. Diese Befund könnten dafür sprechen, dass Frauen jede der vier Vergleichsfiguren mit dem Original vergleichen (um absolut sicher zu gehen), wohingegen Männern sofort zum nächsten Item wechseln, wenn die beiden gesuchten identischen/rotierten Figuren identifiziert worden sind. Männer verzichten auf die Gegenprobe. Diese Strategie deckt sich mit den Aussagen von Versuchspersonen nach dem Absolvieren des mentalen Rotationstest in einer eigenen unpublizierten Studien. Zumindest beim Paarvergleich von Shepard-Metzler Figuren ließen sich trotz großer Leistungsunterschiede weder Reaktionszeitunterschiede in der Beantwortung der einzelnen Items zwischen Männern und Frauen beobachten, noch gab es einen Zusammenhang zwischen dem Leistungs- und dem Reaktionsmaß (Peters 2005). Insgesamt scheinen Leistungsfaktoren, die nicht in direktem Zusammenhang zur Raumkognition stehen, nur zum Teil die robusten Geschlechtsunterschiede in der mentalen Rotation zu beeinflussen.

Geschlechtsunterschiede in der Raumkognition zeigen sich aber nicht ausschließlich zugunsten der männlichen Population. In einem Test zum **Ortsgedächtnis von Objekten** (object location memory, Eals u. Silverman 1994) wurde eine Überlegenheit für Frauen beobachtet. Aufgabe der Versuchspersonen in diesem Papier-Bleistift Test ist das Memorieren einer Ansammlung von Objekten und deren Position auf einem Blatt Papier. In der zweiten Phase des Tests erhalten die Versuchspersonen ein weiteres Blatt, auf dem einige Objektpaare ihre Position getauscht haben. Diese Objektpaare sollen von den Versuchspersonen ohne Zeitrestriktionen markiert werden (■ Abb. 6.2d). Der weibliche Vorteil im object location memory konnte in mehreren Studien repliziert werden (James u. Kimura 1997; McBurney et al. 1997; Postma et al. 1998). Verän-

dert man die Aufgabe jedoch so, dass ausschließlich Positionen rekonstruiert werden müssen (alle Objekte waren identisch), dann schneiden Frauen deutlich schlechter in diesem Test ab, und es findet sich ein Vorteil für Männer (James u. Kimura 1997; Postma et al. 1998).

Dies könnte dafür sprechen, dass Frauen, anders als Männer, ein gemeinsames System für die Objektivität und dessen Lokalisation nutzen (James u. Kimura 1997). Diese Annahme passt auch zu der Beobachtung, dass sich Frauen eher an Landmarken orientieren (»Am Hauptbahnhof links abbiegen, dann die breite Allee entlang, am Arbeitsamt vorbei ... das weiße Haus, neben dem Postgebäude ...«), wohingegen Männer eher geometrische Informationen bei der Navigation einbeziehen (»nach 200 Metern links abbiegen, dann 500 Meter in süd-östliche Richtung ...« (Miller u. Santoni 1986; Ward et al. 1986). Darüber hinaus zeigen neuere Befunde, dass der Kontext einen wesentlichen Einfluss auf den Geschlechtsunterschied im object location memory hat. Der klassische weibliche Vorteil in dieser Aufgabe zeigt sich nur dann, wenn konkrete Objekte verwendet werden, was vermutlich auf die weibliche Überlegenheit im verbalen Gedächtnis zurückgeführt werden kann (siehe nächster Abschnitt). Ein männlicher Vorteil zeigt sich dagegen, wenn die Lokalisation abstrakter Objekte wiedergegeben werden muss, wobei vermutlich insbesondere räumliche Lösungsstrategien an Effektivität gewinnen (Choi u. L'Hirondelle 2005).

Ähnliche geschlechtsspezifische Prozesse lassen sich beim **Labyrinthlernen** beobachten. Bei Frauen lässt sich die Leistung beim Navigieren durch ein virtuelles Labyrinth gleichermaßen durch räumliche (z. B. mentaler Rotationstest) wie auch durch sprachliche Faktoren (Wortschatztest und Test zur verbalen Kreativität) vorhersagen, wohingegen bei Männern fast ausschließlich räumliche Faktoren zum tragen kommen (Moffat et al. 1998). Dies könnte bedeuten, dass Frauen, anders als Männer, auch verbale Strategien einsetzen, um bestimmte räumliche Probleme zu lösen.

Insgesamt zeigen die Studien, dass es sich bei der Raumkognition mit seinen Subkategorien um ein multidimensionales Konzept handelt, und dass das Auftreten von Geschlechtsunterschieden sowie deren Richtung von spezifischen Leistungsfaktoren,

ihrer jeweiligen Operationalisierung und der individuellen kognitiven Strategie abhängt.

## 6.2.2 Sprachliche Kognition

Hartnäckig hält sich das Vorurteil, dass Frauen generell bessere verbale Leistungen zeigen als Männer. Insgesamt lassen sich aber nur wenige verbale Funktionen finden, die tatsächlich einen konsistenten und robusten Vorteil für Frauen finde aufweisen.

Eine umfassende Metaanalyse (Hyde u. Linn 1988) untersuchte auf der Basis von 165 Studien Geschlechtsunterschiede in den verschiedensten verbalen Aufgabentypen (Wortschatz, Analogien, Leseverständnis, Sprachproduktion, Anagramme etc.). Für beinahe alle Aufgabentypen (mit Ausnahme der Analogien, männlicher Vorteil) konnte für Kinder im Alter von fünf Jahren oder jünger sowie für Erwachsene älter als 26 Jahre ein Vorteil für das weibliche Geschlecht gefunden werden. Im Alter zwischen 5 und 26 Jahren zeigten sich kaum Geschlechtsunterschiede. Die (gewichtete) mittlere Effektstärke  $d$  von 0,11 ist über alle Aufgabentypen hinweg insgesamt jedoch so klein, dass die Autoren hieraus ableiteten, dass tatsächlich keine Geschlechtsunterschiede in verbalen Fähigkeiten existieren. Die amerikanische Psychologin Diane Halpern (2000) gibt in ihrer Monographie jedoch zu bedenken, dass die Metastudie beinahe 20 Jahre alt ist, und dass das Ausmaß verbaler Geschlechtsunterschiede auf der Basis neuerer Befunde tatsächlich unterschätzt wurde. Halpern bezieht sich dabei auf den klaren weiblichen Vorteil in Aufgaben, die das Verfassen von Texten erfordern, grammatikalische Konstruktionen und einen akkuraten Gebrauch von Wörtern etc. involvieren. Darüber hinaus merkt die Autorin an, dass junge Mädchen im Alter bis zu fünf Jahren bessere Sprachleistungen zeigen (McGuinness 1976; Smolak 1986), ca. einen Monat früher zu sprechen beginnen (z. B. Gazzaniga et al. 1998) sowie im Kleinkindalter ein größeren Wortschatz aufweisen als gleichaltrige Jungen (Huttenlocher et al. 1991).

Sowohl in der klinischen als auch in der experimentellen Forschung wird die **Wortflüssigkeit** häufig in Zusammenhang mit verbalen Geschlechtsunterschieden genannt (Lezak 1995). In Aufgaben zur

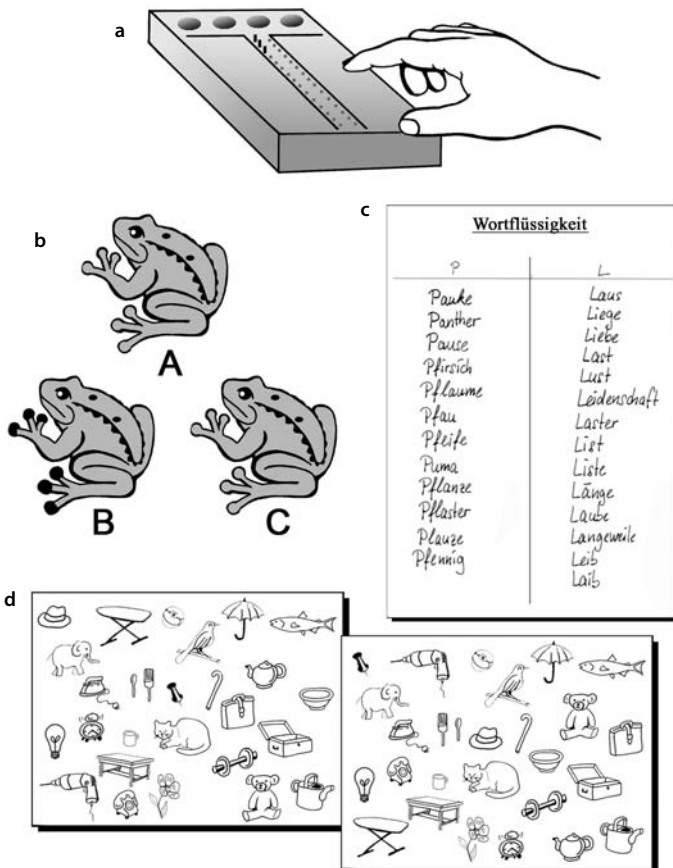
## 6.2 · Geschlechtsunterschiede in spezifischen kognitiven Funktionen

Wortflüssigkeit müssen Versuchspersonen in einer begrenzten Zeit möglichst viele Wörter generieren, die entweder mit dem gleichen Anfangsbuchstabe beginnen (**letter fluency**, ■ Abb. 6.2c) oder die zu einer spezifischen Kategorie (z. B. Tiere) gehören (**category fluency**). Bei der Wortflüssigkeit handelt es sich jedoch um eine Funktion, die nicht nur Sprachfunktionen, wie z. B. die Größe des Vokabulars oder das verbale Langzeitgedächtnis misst, sondern darüber hinaus auch Aufmerksamkeitsprozesse, Antwortgeschwindigkeit und exekutive Funktionen, wie z. B. Arbeitsgedächtnis, Monitoring, Suchstrategien, Vermeiden von Regelverstößen (z. B. keine Eigennamen nennen) etc. (Ruff et al. 1997).

Tatsächlich ist die Literatur uneindeutig, ob Frauen den Männern tatsächlich in dieser sprachlichen Funktion überlegen sind (Maturanath et al.

2003). Hines (1990) berichtet in einer Studie von einem weiblichen Vorteil mit einer Effektstärke  $d$  von 1,2. Crossley et al. (1997) beobachteten, dass ältere Frauen den Männern nur in der letter fluency überlegen sind, nicht aber in der category fluency. Eine andere Studie findet sogar eine bessere category fluency bei Männern (Kempner et al. 1998). Gründe für diese inkonsistenten Ergebnisse basieren vermutlich auf der häufig fehlenden Kontrolle der Schulbildung, des Alters oder der kulturellen Unterschiede. In einer aktuellen Studie verschwinden Geschlechtsunterschiede in beiden Aufgabentypen zur Wortflüssigkeit, wenn das Alter und die Schulbildung kontrolliert werden (Maturanath et al. 2003).

Ein konsistenter weiblicher Vorteil lässt sich scheinbar insbesondere in Aufgaben zum **verba-**



■ **Abb. 6.2a–d.** Die funktionellen Domänen der Frauen. **a** Purdue-pegboard-Test untersucht die komplexe Willkürmotorik. Stifte, Unterlegscheiben etc., müssen auf vordefinierte Art und Weise und unter Zeitdruck auf einem Steckbrett arrangiert werden. **b** Beispiel eines Tests zur Wahrnehmungsgeschwindigkeit. Item B unterscheidet sich von den beiden anderen Alternativen. **c** Letter-fluency-Test. Probanden sollen in einer begrenzten Zeit möglichst viele Wörter generieren, die mit den Anfangsbuchstaben »P« und »L« beginnen. **d** Object location memory. In Phase 1 muss eine Ansammlung von Objekten sowie deren Position auf einem Blatt Papier memoriert werden. In Phase 2 erhalten die Probanden ein zweites Blatt, auf dem einige Objektpaare ihre Position getauscht haben. Diese gilt es zu markieren

len **Gedächtnis** beobachten. Dieser Geschlechtsunterschied findet sich vor allem dann, wenn zuvor gelernte Wortlisten frei wiedergegeben werden müssen (Bleeker et al. 1988; Chipman u. Kimura 1998; Kramer et al. 1988). Beim einfachen Wiedererkennen von gelernten Wörtern beobachteten diese Studien keinen Geschlechtsunterschied. Insgesamt geht Kimura (2002) jedoch davon aus, dass Aufgaben zum verbalen Gedächtnis den stärksten Geschlechtsunterschied zugunsten von Frauen ausmachen. Basierend auf ihrer eigenen Forschung (Chipman u. Kimura 1998) ergeben sich Effektstärken  $d$  zwischen 0,58 und 0,97 bei der freien Wiedergabe einer Wortliste.

### 6.2.3 Wahrnehmungsgeschwindigkeit

Die Wahrnehmungsgeschwindigkeit bezeichnet die Fähigkeit zum raschen Auffinden von Unterschieden zwischen Objekten (▣ Abb. 6.2b). Tests zur Wahrnehmungsgeschwindigkeit sind Bestandteil nahezu aller bekannten Intelligenztests. Die Wahrnehmungsgeschwindigkeit spielt eine wichtige Rolle in der neuropsychologischen Diagnostik und in Studien zum kognitiven Altern (Burns u. Nettelbeck 2005). Ein prominentes Beispiel für einen Wahrnehmungsgeschwindigkeitstest ist der **Zahlen-Symbol-Test** (digit symbols), ein Subtest des Wechsler-Intelligenztests. In dieser Aufgabe wird den Versuchspersonen eine Liste von Zahlen-Symbol-Paaren vorgegeben. Auf einem Antwortbogen müssen den Zahlen dann die entsprechenden Symbole möglichst schnell zugeordnet werden. Geschlechtsunterschiede in Tests zur Wahrnehmungsgeschwindigkeit favorisieren konsistent Frauen (Halpern 2000; Kimura 1999). Auf der Basis von Subtestanalysen verschiedener Intelligenztest kommen unterschiedliche Autoren zu dem Schluss, dass die Effektstärke  $d$  für den Geschlechterunterschied in der Wahrnehmungsgeschwindigkeit als klein bis moderat angesehen werden kann (Feingold 1992; Hedges u. Nowell 1995).

Diese Annahme konnte in einer aktuellen Studie auf der Basis von 653 Versuchspersonen im Alter zwischen 8 und 78 Jahren mit einer mittleren Effektstärke  $d$  von 0,42 bestätigt werden (Burns u.

Nettelbeck 2005). Der Zahlen-Symbol-Test misst dabei nicht nur die psychomotorische Geschwindigkeit, sondern insbesondere auch das Enkodieren und die Evaluation symbolischer Information (Guilford 1967) und bildet somit zum Teil auch verbale Gedächtnisprozesse ab (Royer 1978). Für den Geschlechtsunterschied in der Wahrnehmungsgeschwindigkeit könnte dies bedeuten, dass dieser mit dem symbolischen (verbalen) versus räumlichen Charakter der Aufgabe in Zusammenhang steht (Majeres 1983).

Diese Befunde zeigen, wie untrennbar räumliche oder verbale Prozesse mit anderen kognitiven Funktionsbereichen verbunden sein können. Darüber scheint die Wahl der kognitiven (verbalen/räumlichen) Strategie die Leistungen in bestimmten Problemlösungsaufgaben auf geschlechtsspezifische Art und Weise zu beeinflussen. In einer eigenen unpublizierten Studie beobachteten wir, dass die Wahrnehmungsgeschwindigkeit nur bei Männern ein guter Prädiktor für das Abschneiden in der mentalen Rotationsaufgabe ist, nicht aber bei Frauen. Bei Letzteren scheint die Leistung in räumlichen Tests eher mit verbalen Testleistungen wie z. B. der Wortflüssigkeit in Zusammenhang zu stehen (s. oben, Abschnitt Raumkognition: Moffat et al. 1998).

### 6.2.4 Motorische Fertigkeiten

Große Geschlechtsunterschiede sind auch in motorischen Aufgaben beobachtet worden. Wie jedoch in den anderen Funktionsbereichen auch, lassen sich hier Aufgabentypen finden, bei denen mal Frauen und mal Männer durchschnittlich bessere Leistungen zeigen. Zahlreiche Studien beobachten, dass Frauen durchschnittlich bessere Leistungen in **feinmotorischen** Aufgaben zeigen als Männer. Zu den klassischen feinmotorischen Tests gehört z. B. der **Purdue-pegboard-Test** (▣ Abb. 6.2a) oder der **Grooved-pegboard-Test**. Hierbei handelt es sich um Steckbretttests zur Erfassung der feinmotorischen Schnelligkeit und Genauigkeit (Lezak 1995). Der weibliche Vorteil in diesen Tests basiert auf einer präziseren und schnelleren Kontrolle der Finger- und Handmuskulatur sowie der Fähigkeit, verschiedene Ein-

zelbewegungen zu einer komplexen motorischen Handlung zu vereinen.

Für solche und ähnliche Aufgaben wurde ein »echter« Geschlechtsunterschied jedoch in Frage gestellt, da die statistische Kontrolle der Fingergröße den Geschlechtsunterschied auflöste (Peters et al. 1990). Auch die direkte Kontrolle durch den Gebrauch von Pinzetten anstelle der Finger bei der Manipulation der kleinen Objekte (Stifte, Unterlegscheiben etc.) eliminierte den sonst robusten Geschlechtseffekt (Peters u. Campagnaro 1996). Das erklärt aber nicht, warum Geschlechtsunterschiede in solchen feinmotorischen Aufgaben insbesondere dann auftreten, wenn die nicht-dominante Hand verwendet wird (Bryden u. Roy 2005). Andere Studien konnten den potenziellen Handeffekt nicht bestätigen und lassen eher vermuten, dass der weibliche Vorteil vielleicht doch primär zentralnervösen Ursprungs sein könnte (Hall u. Kimura 1995).

Ganz andere Ergebnisse zeigt dagegen die sog. **Finger-tapping-Aufgabe**, bei der eine möglichst schnelle Abfolge von einfachen Fingerbewegungen (in der Regel mit dem Zeigefinger) in einer vorgegebenen Zeit durchgeführt werden muss. In diesen Tests sind männliche Probanden nicht nur schneller (größere Tapping-Frequenz) sondern auch regelmäßiger (kleinere Intertap-Variabilität) als Frauen (z. B. Bornstein 1986; Hausmann et al. 2004; Peters 1980; Schmidt et al. 2000). Obwohl dieser durchschnittliche männliche Vorteil sehr wahrscheinlich durch die Wirkung von Testosteron auf die Finger- und Handmuskulatur bedingt ist (Schmidt et al. 2000), nimmt der männliche Vorteil mit einem Komplexitätsanstieg des auszuführenden motorischen Programms ab (Hausmann et al. 2004). Diese Befunde sprechen daher eher für einen generellen weiblichen Vorteil in der feinmotorischen Koordination, wenn peripher-physiologische Faktoren kontrolliert werden.

Einer der stärksten und robustesten Geschlechtsunterschiede, die in der Literatur beschrieben worden sind, ist derjenige bei **zielgerichteten motorischen Fertigkeiten**, wie dem präzisen Werfen eines Projektils auf ein stationäres oder sich bewegendes Ziel oder auch beim Auffangen eines Objektes (■ Abb. 6.1d). Das zielgerichtete Werfen ist eine motorische Aufgabe, bei der Informatio-

nen über die Lokalisation des Ziels, die Richtung und Geschwindigkeit der Zielbewegung von Händen, Armen und des gesamten Körpers koordiniert werden müssen. Wenn sich darüber hinaus das Zielobjekt bewegt, dann sind eine besonders schnelle räumliche Analyse und ein genaues Timing bei der Ausrichtung der Muskelgruppenaktivität gefordert.

Hierbei schnitten die Männer mit ähnlichen Effektstärken wie bei der mentalen Rotation deutlich besser ab als die Frauen (Hall u. Kimura 1995; Sykes Tottenham et al. 2005; Watson u. Kimura 1989, 1991). Wichtig dabei ist, festzustellen, dass diese Geschlechtsunterschiede nicht auf Unterschiede im Körperbau oder unterschiedliche Sportgewohnheiten reduzierbar sind (Watson u. Kimura 1989, 1991). Auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anatomie (z. B. längere Arme bei Männern) oder Biomechanik (z. B. höhere Wurfgeschwindigkeiten bei Männern) scheinen für das Auftreten von Geschlechtsunterschieden in diesen Aufgaben irrelevant zu sein, da sie bei den Wurfaufgaben, bei denen das Ziel nur wenige Meter entfernt ist, weniger ins Gewicht fallen. Eine längere Armlänge scheint beim Zielwerfen sogar eher von Nachteil zu sein, da durch sie motorische Ungenauigkeiten am distalen Ende des Armes verstärkt würden. Dafür spricht auch, dass die Körpergröße von Männern negativ mit der Leistungen beim Fangen von Objekten korreliert (Watson u. Kimura 1991).

Zumindest innerhalb des näheren extrapersonalen Raumes beeinflusst die Entfernung des Ziels den Geschlechtsunterschied nicht (Sykes Tottenham et al. 2005). Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass diese Geschlechtsunterschiede mit dem männlichen Vorteil in der Raumkognition zusammenhängen könnten, da sowohl das zielgenaue Werfen als auch das Fangen eine präzise räumliche (3D) Analyse der Zielkoordinaten erfordern. Einige Studien konnten tatsächlich einen statistischen Zusammenhang zwischen den Leistungswerten von Versuchspersonen in verschiedenen Papier-Bleistift Tests zur Raumkognition und der Zielgenauigkeit beim Werfen beobachten (Jardine u. Martin 1983; Watson u. Kimura 1988). Solche Zusammenhänge zeigten sich aber nicht immer (Watson u. Kimura 1991).



## 6.2.5 Mathematische Fähigkeiten

Hartnackig hält sich das Vorurteil eines männlichen Vorteils in den mathematischen Fähigkeiten. Wie bei den anderen kognitiven Funktionsbereichen jedoch auch, handelt es sich bei den mengenbezogenen oder mathematischen Fähigkeiten um ein multidimensionales Konzept, von denen einige Funktionsbereiche Geschlechtsunterschiede in die eine oder andere Richtung zeigen und andere nicht (Hampson 2000).

Auf der Basis von 100 Studien kommt eine Metaanalyse (Hyde et al. 1990) zu dem Schluss, dass der männliche Vorteil mit einer durchschnittlichen gewichteten Effektstärke  $d$  von 0,15 (basierend auf 254 Effektstärken) insgesamt sehr klein ist. Für numerische Kalkulationen zeigte sich sogar ein weiblicher Vorteil mit einer Effektstärke  $d$  von 0,14. Obwohl die Geschlechtsunterschiede in der mathematischen Kompetenz minimale Effektstärken aufweisen, muss an dieser Stelle gesagt werden, dass die große Mehrheit der eingeschlossenen Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde, sich aber starke, altersbedingte Trends beobachten ließen. Über alle Studien gemittelt zeigten Schülerinnen der Grund- und Mittelschule (bis zum 14. Lebensjahr) eine leichte Überlegenheit in der mathematischen Kompetenz. Im weiteren Altersverlauf ließ sich dagegen ein kleiner männlicher Vorteil in der Highschool ( $d=0,29$ ) beobachten, der mit  $d=0,41$  bei College-Studenten und bei Erwachsenen mit  $d=0,59$  auf eine moderate Effektstärke anstieg. Neben dem Alter sorgten auch die ethnische Zugehörigkeit und andere Stichprobenkriterien für eine große Variationsbreite in den Effektgrößen der einzelnen eingeschlossenen Studien.

Generelle Annahme ist es, dass Frauen insbesondere besser in der numerischen Kalkulation abschneiden als Männer (Kimura 2002), wohingegen Männer dagegen bessere Leistungen in Aufgaben zur Geometrie, Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik zeigen, was durch den Gebrauch von visuell-räumlichen Strategien gekennzeichnet sein könnte (Hampson 2000). Damit sind insbesondere Kompetenzen in der mentalen Rotation gemeint (z. B. Geary 1996). Tatsächlich gibt es aber kaum empirische Daten, die diese Annahme untermauern. Friedman (1995) kommt auf der Grundlage

seiner Metaanalyse sogar zu der Überzeugung, dass die Leistung in mathematischen Tests stärker mit verbalen Fähigkeiten korreliert als mit räumlichen Kompetenzen. Der Zusammenhang zwischen räumlichen und mathematischen Fähigkeiten ist vermutlich durch eine gemeinsame Kovariation mit der Intelligenz bedingt und steht in keinem kausalen räumlich-mathematischen Zusammenhang (Linn u. Petersen 1985; s. auch Geary et al. 2000). Kimura (1999) berichtet von einer eigenen Studie, in der der Zusammenhang zwischen der Leistung in mathematischen Problemlösungsaufgaben mit einem mentalen Rotationstest nicht größer war als mit einem Wortschatztest. Die kanadische Wissenschaftlerin kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass das Ergebnis eher dafür spricht, dass die Fähigkeit, abstrakte Figuren mental zu rotieren, nicht mehr zur mathematischen Begabung beiträgt als ein generelles Intelligenzmaß (Kimura 1999,  $p=0,70$ ).

Neben einer besseren Fähigkeit, Informationen im Kurzzeitgedächtnis zu repräsentieren bzw. zu manipulieren, sind Personen mit guten Leistungen in mathematischen Problemaufgaben besser darin, die verbal gestellten Probleme so zu übersetzen, dass sie numerisch gelöst werden können (Dark u. Benbow 1990). Dies könnte dafür sprechen, dass Männer und Frauen sich vielleicht gar nicht in der mathematischen Begabung per se unterscheiden, beide Geschlechter aber unterschiedliche Basiskompetenzen einsetzen, die sich je nach Aufgabentyp als mehr oder weniger effektiv erweisen. Wird die Lösungsstrategie experimentell beeinflusst, z. B. indem man die Probanden ermutigt, eine räumliche Strategie bei der Lösung eines mathematischen Problems anzuwenden, so kann sich der Geschlechtsunterschied reduzieren (Geary 1996).

## 6.3 Ursachen kognitiver Geschlechtsunterschiede

Auch wenn wir geschlechtsspezifische Unterschiede in spezifischen Funktionsbereichen akzeptieren, so ist damit noch nicht die Frage geklärt, woher diese Unterschiede eigentlich stammen bzw. wodurch sie bedingt sind. Als potenzielle Ur-

chen kognitiver Geschlechtsunterschiede werden sowohl biologische, als auch soziokulturelle Einflüsse angenommen.

Der folgende Abschnitt versucht einen kurzen Überblick über die besonders augenfälligen Ursachen kognitiver Geschlechtsunterschiede zu geben bzw. verweist auf die entsprechenden Kapitel in diesem Buch, die sich mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden beschäftigen, die als Ursachen kognitiver Geschlechtsunterschiede diskutiert werden.

### 6.3.1 Hirnstrukturen

Eine mögliche Ursache kognitiver Geschlechtsunterschiede sind die hirnstrukturellen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Diese als **Sexualdimorphismen** bezeichneten Unterschiede beziehen sich insbesondere auf den Neokortex und seine spezifischen Subarealen, aber auch auf subkortikale Strukturen. Eine besondere Bedeutung für kognitive Geschlechtsunterschiede scheint der **Hemisphärenasymmetrie** zuzukommen, die als ein fundamentales Organisationsprinzip des menschlichen Gehirns angesehen werden kann. Für eine detaillierte Beschreibung der Sexualdimorphismen und ihrer funktionellen Relevanz sei an dieser Stelle auf ► Kap. 5 verwiesen.

Obwohl es plausibel ist, anzunehmen, dass die strukturellen Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Gehirn ursächlich an den kognitiven Geschlechtsunterschieden beteiligt sind, wird neuerdings die Möglichkeit diskutiert, dass die Sexualdimorphismen den kognitiven Geschlechtsunterschieden sogar entgegenwirken. Die Annahme dieser Hypothese ist es, dass transiente geschlechtsspezifische Unterschiede in der Genexpression während der Hirnentwicklung zu permanenten Sexualdimorphismen führen, aber sie gleichzeitig auch verhindern können. Letzteres, indem sie die differenzierenden Effekte kompensieren, die durch Geschlechtsunterschiede in den gonadalen Hormonspiegeln und der gonosomalen Genexpression verursacht werden (De Vries 2004; De Vries u. Boyle 1998). Wenn diese Annahme stimmt, so würde das bedeuten, dass die hirnstrukturellen Unterschiede zwischen Frauen und Män-

nern für die bemerkenswerten Gemeinsamkeiten im kognitiven Verhalten beider Geschlechter verantwortlich sind.

### 6.3.2 Geschlechtshormonelle Einflüsse

Die Neurowissenschaften gehen davon aus, dass die kognitiven Geschlechtsunterschiede zu einem erheblichen Teil auf die Wirkungen von Sexualhormonen zurückgehen. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die organisierenden und aktivierenden Effekte von Sexualhormonen auf kognitives Verhalten. Organisierende Effekte von Sexualhormonen beeinflussen die neuronale Entwicklung insbesondere während der prä- und neonatalen Individualentwicklung. Aktivierende Effekte von Sexualhormonen beeinflussen die funktionelle Interaktion innerhalb einer bereits existierenden neuronalen Struktur, gewöhnlich beginnend mit der Pubertät bis ins höhere Alter (► Kap. 1).

#### Organisierende Hormoneffekte

Die tierexperimentelle Forschung zeigt, dass das räumliche Denken zum Teil bereits durch die hormonelle Umwelt vor der Geburt determiniert wird (z. B. Williams et al. 1990; Williams u. Meck 1991). Obwohl der Zusammenhang zwischen der frühen hormonellen Umwelt und den kognitiven Fähigkeiten beim Menschen aus ethischen Gründen eher indirekt untersucht worden ist, gibt es auch hier deutliche Hinweise für einen solchen Zusammenhang. Um den organisierenden Einfluss von Sexualhormonen auf kognitive Leistungen zu testen, werden häufig Frauen und Männer untersucht, die aufgrund verschiedener, meist genetischer Ursachen, vor oder früh nach der Geburt einer ungewöhnlichen geschlechtshormonellen Umwelt ausgesetzt waren. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, bei denen Männer und Frauen sehr niedrige oder sehr hohe Konzentrationen von Sexualhormonen im Blut aufweisen. Dazu gehören z. B.:

- Androgeninsensitivitäts-Syndrom (AIS, vollständige oder partielle Androgeninsensitivität durch Mutation des Androgenrezeptors)

- Hypogonadotroper Hypogonadismus (Androgenmangel durch Gonadenunterfunktion)
- Klinefelter-Syndrom (Androgenmangel durch Gonadenunterfunktion im Pubertätsalter, XXY-Genotyp)
- Turner-Syndrom (Östrogenmangel durch Gonadendysgenese, X0-Genotyp)
- Androgenitales Syndrom (congenital adrenal hyperplasia, CAH)

Die meisten Studien untersuchten kognitive Effekte bei Patienten mit **androgenitalem Syndrom** (CAH) (Hines et al. 2004), die aufgrund eines genetischen Defekts u. a. eine exzessive Androgensekretion in der Nebenniere aufweisen. Bei Mädchen führt CAH zu einer Vermännlichung des Genitales, was das erste Anzeichen für diese Störung ist und gewöhnlich sehr früh chirurgisch korrigiert wird. Durch eine korrigierende Hormontherapie wird die exzessive Androgensekretion gestoppt. Im Idealfall sind die Androgenspiegel nur vor und kurz nach der Geburt erhöht, so dass ihre Wirkung auf mentale Fähigkeiten im späteren Leben mit größter Wahrscheinlichkeit durch den hormonellen Einfluss während eines zeitlich begrenzten frühen Zeitraumes bedingt ist (Kimura 1999).

Frühere Untersuchungen berichten davon, dass CAH-Mädchen eine überdurchschnittliche Intelligenz aufweisen (Kimura 1999). Neuere Untersuchungen zeigen, dass insbesondere räumliche Fähigkeiten bei androgenexponierten CAH-Mädchen erhöht sind (Hampson et al. 1998; Resnick et al. 1986). Es handelt sich hierbei um die gleichen räumlichen Tests, in denen Männer durchschnittlich besser abschneiden als Frauen: mentale Rotation, hidden figures, paper folding (► Kap. 6.1). Weniger zuverlässige Unterschiede bei CAH-Kindern wurden dagegen für die Wortflüssigkeit oder die Wahrnehmungsgeschwindigkeit beobachtet.

Eine neuere Studie (Hines et al. 2003), die auf eine vergleichsweise große CAH-Stichprobe zurückgreifen konnte, beobachtete im Vergleich zu einer weiblichen Kontrollgruppe dagegen keine bessere räumliche Leistung in der mentalen Rotation bei CAH-Mädchen, wohl aber ein besseres zielgerichtetes Werfen. Die Autoren schließen dennoch nicht aus, dass Sexualhormone auf die Entwicklung räumlicher Fähigkeiten einwirken,

sondern halten es für möglich, dass der organisierende Hormoneffekt die verschiedenen kognitiven Funktionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten beeinflussen könnte. Die organisierende Androgenwirkung könnte das zielgerichtete Werfen pränatal, die mentale Rotation aber erst postnatal beeinflussen, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem die Hormonspiegel der teilnehmenden CAH-Patienten bereits klinisch reguliert wurden (Hines et al. 2003). Darüber hinaus untersuchte diese Studie CAH-Patienten im Alter zwischen 12 und 45 Jahren, so dass auch aktivierende Hormoneffekte zum Testzeitpunkt (s. unten) nicht ausgeschlossen werden können.

Die Zusammenhänge zwischen der Leistung in einer bestimmten kognitiven Aufgabe und der frühen geschlechtshormonellen Umwelt sind häufig sehr komplex. Es ist z. B. denkbar, dass CAH-Mädchen eher als Jungen aufwachsen, da den Eltern das genetische Geschlecht ihrer Kinder in der Regel unbekannt ist. Tatsächlich scheinen die Erfahrungen von CAH-Kindern teilweise sogar durch die hormonelle Umwelt vermittelt zu werden. In einer der wenigen Untersuchungen, die sich mit solchen Wechselwirkungen befasste, konnten die amerikanischen Psychologinnen Sheri A. Berenbaum und Melissa Hines zeigen, dass CAH-Mädchen, ähnlich wie gleichaltrige gesunde Jungen, von sich aus typisches Jungen-Spielzeug (Autos, Flugzeuge, Bauklötze usw.) bevorzugen und sich weniger für typisches Mädchen-Spielzeug (Puppen, Küchengeräte usw.) interessieren (Berenbaum u. Hines, 1992). Die beiden Wissenschaftlerinnen sehen dieses Ergebnis als deutlichen Hinweis darauf, dass die frühe hormonelle Umwelt bei Mädchen einen »vermännlichenden« Effekt auf die Präferenz geschlechtsspezifischen Spielzeugs haben und so die kognitive Entwicklung geschlechtsspezifisch beeinflussen kann.

Es ist auch falsch davon auszugehen, dass sich die Raumkognition mit steigenden Androgenkonzentrationen stetig verbessert. Die Androgenüberproduktion führt bei CAH-Jungen, im Vergleich zu einer gesunden männlichen Kontrollgruppe, zu einer verminderten räumlichen Leistung (Hampson et al. 1998). Obwohl eine Reihe von Widersprüchen existieren (Hines et al. 2003), deuten die Ergebnisse insgesamt eher darauf hin, dass die Raumkognition

durchschnittlich besser bei Menschen funktioniert, die früh **mittleren** Konzentrationen männlicher Sexualhormone ausgesetzt waren.

Studien, die mit jungen Männern und Frauen durchgeführt wurden, die unter normalen hormonellen Bedingungen aufgewachsen sind, lassen zum Teil ähnliche Schlussfolgerungen zu, wie Untersuchungen an Menschen mit geschlechtshormonellen Anomalien. Die Androgenspiegel im unteren männlichen Normalbereich scheinen auch hier mit besseren räumlichen Fähigkeiten zusammenzuhängen, d. h. Frauen mit hohen Testosteronkonzentrationen zeigen bessere räumliche Leistungen als Frauen mit niedrigen Konzentrationen. Bei Männern ist dieser Zusammenhang genau entgegengesetzt. Männer mit niedrigen Testosteronspiegeln zum Testzeitpunkt zeigen die besten räumlichen Leistungen (Gouchie u. Kimura 1991). Unbekannt ist jedoch, inwieweit die pränatalen bzw. früh postnatalen Hormonkonzentrationen mit den aktuellen Spiegeln korrespondieren.

### Aktivierende Hormoneffekte

**Menstruationszyklus.** Die aktivierenden Effekte durch Sexualhormone zeigen sich z. B. darin, dass bestimmte kognitive Prozesse bei gesunden jungen Menschen durch natürliche Schwankungen in den Sexualhormonspiegeln beeinflusst werden können. Sicherlich die dramatischsten hormonellen Schwankungen innerhalb eines kurzen Zeitraums finden sich bei Frauen während ihres Menstruationszyklus. Aus diesem Grund ist der weibliche Zyklus Gegenstand zahlreicher Studien geworden, die den Einfluss von Sexualhormonen auf mentale Prozesse untersuchen.

Wenn Sexualhormone aktivierende Effekte auf kognitive Fähigkeiten haben, dann sollte die Leistung in spezifischen sprachlichen und räumlichen Tests über die Phasen des weiblichen Zyklus variieren. In diesem Zusammenhang wird insbesondere für die Raumkognition ein Einfluss hormoneller Faktoren diskutiert (Phillips u. Silverman 1997). Die Befundlage zu den dynamischen Fluktuationen in den Leistungen räumlicher Aufgaben während unterschiedlicher Phasen des Menstruationszyklus ist jedoch sehr widersprüchlich (Epting u. Overman 1998). Ein Teil der Widersprüche resultiert

u. a. aus der Tatsache, dass nur die wenigsten Studien die Konzentrationen der Sexualhormone bei ihren Probandinnen gemessen haben (► Kap. 5).

#### Rotationstest und Zyklusphase

In einer eigenen Untersuchung (Hausmann et al. 2000) registrierten wir die hormonellen Schwankungen in einer Gruppe von Frauen über einen Zeitraum von sechs Wochen. Dadurch gelang eine nahezu präzise Bestimmung der Zyklusphasen. Alle Probandinnen wurden mit einer Auswahl räumlicher Tests während der Menstruation, die sich insbesondere durch niedrige Östradiolkonzentrationen auszeichnet, und während der mittlutealen Phase (hohe Östradiolspiegel) untersucht. In einem der verwendeten räumlichen Tests, dem mentalen Rotationstest, beobachteten wir deutlich bessere Leistungen während der Menstruation im Vergleich zur mittlutealen Phase. Die Leistungsschwankungen zeigten dabei einen starken Zusammenhang mit Östradiol und Testosteron. Je höher der Testosteronspiegel in Verbindung mit einem niedrigen Östradiolspiegel war, desto besser war die Leistung in dem 3D-mental Rotationstest. In den beiden anderen verwendeten räumlichen Aufgaben, einer 2D-mental Rotationsaufgabe und den hidden figures, zeigten sich dagegen keine Interaktionen mit der Zyklusphase. Ähnlich wie in den Untersuchungen zu den kognitiven Geschlechtsunterschieden scheinen bestimmte Charakteristika der Aufgabe (► Kap. 6.1) einen Einfluss darauf zu haben, ob sich Zykuseffekte zeigen oder nicht.

In Studien zu den zyklusabhängigen Fluktuationen in den kognitiven Fähigkeiten wurde beobachtet, dass Frauen in den Phasen hoher Östradiolspiegel besonders gut in den kognitiven Funktionen abschneiden, in denen sie den Männern durchschnittlich überlegen sind. Im Gegensatz dazu schneiden Frauen in der Menstruation besser in den Tests ab, in denen Männer durchschnittlich bessere Leistungen zeigen (Hampson 1990a b; Hampson u. Kimura 1988, Phillips u. Silverman 1997; siehe aber auch Epting u. Overman 1998). Diese Beob-

achtungen stimmen zum Teil mit den Ergebnissen überein, die von aktivierenden Effekten der Androgensubstitution auf räumlichen und verbale Fähigkeiten bei Frau-zu-Mann-Transsexuellen berichten (van Goozen et al. 1994; van Goozen et al. 1995; Slabbekoorn et al. 1999, siehe Kapitel 6).

Die Studien zum Menstruationszyklus legen die Vermutung nahe, dass die beobachteten Geschlechtsunterschiede in spezifischen räumlichen Aufgaben darauf zurückzuführen sind, dass die Mehrheit der Probandinnen zu Zeitpunkten getestet worden sind, die sich durch schlechtere räumliche Leistungen auszeichnen, also **nicht** während der relativ kurzen Menstruationsphase (McKeever 1995). Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit, den Menstruationszyklus in jede Untersuchung zu den kognitiven Geschlechtsunterschieden mit einzubeziehen (Rogers, 2001).

**Hormonschwankungen bei Männern.** Natürliche Fluktuationen in den Hormonspiegeln zeigen sich nicht nur bei Frauen, sondern lassen sich auch bei Männern beobachten. Der männliche Testosteronspiegel unterliegt **Tages- und saisonalen Schwankungen**. Die männlichen Testosteronkonzentrationen sind am Morgen höher als am Abend. Außerdem zeigen Männer deutlich niedrigere Testosteronspiegel im Frühling als im Herbst. Die Tagesschwankungen in den Testosteronspiegeln zeigen tatsächlich einen Zusammenhang mit der räumlichen Leistung, mit den besten Testresultaten bei mittleren Testosteronkonzentrationen. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur bei Rechtshändern. Linkshänder zeigten keinen Zusammenhang zwischen Testosteron und der Leistung in verschiedenen räumlichen Tests (Moffat u. Hampson 1996). Bezüglich der saisonalen Testosteronschwankungen ließ sich bei Männern eine bessere räumliche Leistung im Frühling im Vergleich zum Herbst beobachten, was mit der Annahme kompatibel ist, dass niedrige Testosteronspiegel bei Männern mit besseren räumlichen Fähigkeiten einhergehen (Kimura u. Hampson 1994).

Über welchen neuronalen Mechanismus Sexualhormone kognitive Leistungen beeinflussen, ist weitestgehend unbekannt. Es gibt jedoch zahlreiche Studien die zeigen, dass Geschlechtshormone

die Hirnorganisation modulieren können, die den spezifischen kognitiven Funktionen zugrunde liegen (► Kap. 5).

### 6.3.3 Geschlechterrollen und Geschlechtsstereotypen

Neben biologischen Faktoren werden auch ganz andere Ursachen diskutiert. Die Interpretation der jeweiligen Testsituation hat einen wesentlichen Einfluss darauf, wie eine Person in bestimmten kognitive Tests abschneidet. In diesem Zusammenhang zeigen Untersuchungen zu den Geschlechterrollen, dass eine Versuchsperson sich stärker anstrengt, eine bestimmte kognitive Aufgabe zu lösen, wenn die Person davon überzeugt ist, dass mit dieser Aufgabe Funktionen getestet werden, die eher konsistent mit der eigenen Geschlechterrolle sind. Tatsächlich schneiden weibliche Studenten mit einer eher maskulinen Geschlechterrolle besser im **Embedded-figures-Test** (ein Test zur räumlichen Visualisierung) ab, wenn dieser Test in der Instruktion als räumlicher Test deklariert wurde. Frauen mit einer eher weiblichen Geschlechterrolle schneiden deutlich besser ab, wenn man die Versuchspersonen glauben machte, dass dieser Test ein Empathiemaß ist (Massa et al. 2005). Bei der männlichen Stichprobe dieser Studie hatte die Geschlechterrolle dagegen keinen Einfluss auf die Testleistung.

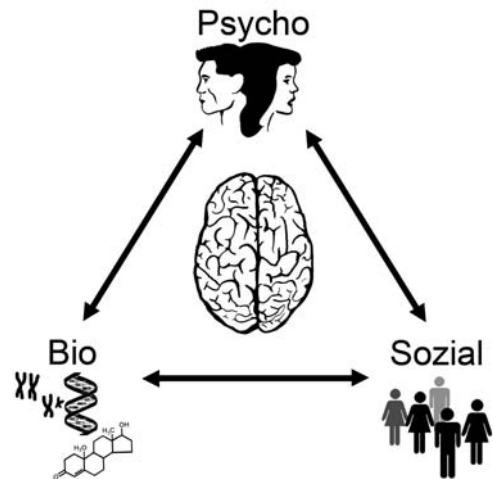
Die Beobachtung, dass die kognitive Leistung von Frauen und Männern durch solche Geschlechtsstereotypen beeinflusst wird, steht momentan im Fokus zahlreicher sozialpsychologischer Studien. Claude M. Steele von der Stanford Universität in Kalifornien hat in diesem Zusammenhang den Begriff des **stereotype threat** geprägt (Steele 1997). Dieses Konstrukt kennzeichnet ein Phänomen, bei dem die negativen Stereotypen, die einer Gruppe gesellschaftlich zugesprochen werden, die eigenen kognitiven Fähigkeiten negativ beeinflussen können, wenn die Identifikation zu der stereotypisierten Gruppe aktiv ist, bzw. aktiviert wurde. Dieses Phänomen ist übrigens nicht auf Geschlechtergruppen begrenzt und kann selbst dann auftreten, wenn die betroffene Person selbst nicht an ein entsprechendes Stereotyp glaubt (Steele 1997).

Die Aktivierung eines Stereotyps scheint sich jedoch nicht nur negativ auszuwirken, sondern kann die Leistung auch positiv beeinflussen (Shih et al. 1999). Im Einklang mit dem Stereotyp, dass Asiaten bessere mathematische Fähigkeiten zeigen als andere ethnische Gruppen (Stehen 1987), zeigten amerikanische Frauen asiatischer Herkunft bessere Leistungen in einem Mathematiktest, wenn das Stereotyp ihrer ethnische Zugehörigkeit aktiviert wurde, als eine Kontrollgruppe ohne Aktivierung dieses Stereotyps. In der gleichen Studie zeigten amerikanische Frauen asiatischer Herkunft jedoch schlechtere Leistungen in dem Mathematiktest, wenn ausschließlich die Geschlechteridentität aktiviert wurde. Letzterer Befund stimmt mit dem Stereotyp überein, dass Frauen schlechtere mathematische Fähigkeiten aufweisen als Männer (Hedges u. Nowell 1995). Eine solche positive und negative Wirkung von Geschlechtsstereotypen auf mathematische Fähigkeiten zeigte sich nicht nur bei Erwachsenen, sondern konnte zum Teil bereits im Vorschulalter beobachtet werden (Ambady et al. 2001).

Interessanterweise scheint es möglich zu sein, Geschlechtsunterschiede in bestimmten mathematischen Fähigkeiten aufzuheben, wenn der Test vor der Durchführung als nicht geschlechtssensitiv beschrieben wird und so die existierenden Geschlechtsstereotypen abgeschwächt werden (Spencer et al. 1999). Eine aktuelle Studie beobachtete sogar, dass allein das Wissen der Versuchspersonen über das Phänomen des stereotype threat ausreicht, um die Geschlechtsunterschiede in den mathematischen Fähigkeiten zu eliminieren (Johns et al. 2005). Solche Befunde sind nicht nur von praktischem Interesse für Schule und Erziehung, sondern auch von theoretischer Bedeutung für die Geschlechterforschung, da die Mehrheit der Versuchspersonen, die an Experimenten zu den kognitiven Geschlechtsunterschieden teilnimmt, sich eben dieser Tatsache bewusst ist. Implizit aktive Geschlechtsstereotype können so die wahren kognitiven Leistungen beeinflussen. Diese Tatsache führt sicherlich zur Überschätzung der wahren kognitiven Geschlechtsunterschiede und könnte ein Grund dafür sein, dass die Stärke der kognitiven Geschlechtsunterschiede in den verschiedenen Studien zum Teil stark variiert.

## 6.4 Der psychobiosoziale Ansatz

Wie andere Autoren (z. B. Halpern 1997, 2000) bin ich der Meinung, dass die Anlage- und Umwelt-Diskussion in eine Sackgasse führt. Auch geht es schon lange nicht mehr darum, die Gewichte biologischer oder sozialer Faktoren zu bestimmen. Das Ziel der gegenwärtigen Geschlechterforschung sollte vielmehr sein, die komplexe Interaktion zwischen diesen Faktoren zu verstehen. Leider fokussieren viele Forschergruppen immer noch nur eine der Faktorengruppen, ohne dabei auch nur ansatzweise die andere Gruppe von Einflussfaktoren ebenfalls zu berücksichtigen. Ein Grund dafür liegt sicherlich darin, dass eine solche Forschung multidisziplinäre Kompetenzen erfordert, bei der experimentelle Paradigmen aus den Bio-, Entwicklungs-, Neuro- und Sozialwissenschaften kombiniert werden müssen. Ein anderer wesentlicher Grund basiert auf der Tatsache, dass die Wissenschaft nach eleganten einfachen Antworten strebt, um komplexe Sachverhalte erklären zu können. Wie dieses Kapitel (hoffentlich) zeigen konnte, werden einfache Erklärungsmodelle den Interaktionen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren nicht gerecht, um kognitive Geschlechtsunterschiede in ihrer Gesamtheit und Komplexität zu erfassen (■ Abb. 6.3).



■ Abb. 6.3. Der psychobiosoziale Ansatz. Kognitive Geschlechtsunterschiede basieren auf komplexen Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren

Einige wenige Studien haben versucht, kognitive Geschlechtsunterschiede im Rahmen eines psychobiosozialen Ansatzes zu untersuchen. Eine dieser Studien (Halpern u. Tan 2001) untersuchte den Zusammenhang zwischen den zyklusabhängigen Hormonfluktuationen und den geschlechtssensitiven kognitiven Fähigkeiten (mentale Rotation, Wahrnehmungsgeschwindigkeit) in Abhängigkeit der kulturspezifischen Geschlechterrollen (Nordamerika versus Osttürkei). Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die erwarteten kognitiven Geschlechtsunterschiede zeigten sich in beiden Kulturen.
- Die tatsächliche kognitive Leistung folgte nicht den existierenden Geschlechtsstereotypen (obwohl in der türkischen Stichprobe typische männliche und weibliche Stereotypen auftraten).
- Die kognitiven Leistungen zeigten Zusammenhänge mit der Zyklusphase und den aktuellen Östradiol- und Progesteronspiegeln.

In einer eigenen Studie (Hausmann et al. 2007, in Bearbeitung) untersuchten wir eine Stichprobe von 116 Versuchspersonen, davon 61 Frauen, mit einer Batterie geschlechtssensitiver kognitiver Tests (3D- und 2D-mentale Rotation, Wortflüssigkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit). Im Anschluss an die kognitiven Tests wurden Speichelproben erhoben, um die Östradiol- und Testosteronspiegel bestimmen zu können. Die Versuchspersonen wurden zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt, von denen die erste einen Fragebogen bearbeiteten, der die existierenden Geschlechtsstereotypen dieser Gruppe in den nachfolgenden kognitiven Funktionen abbildeten und darüber hinaus eine Stereotypenaktivierung bewirken sollte. Die zweite Gruppe erhielt einen identischen, aber geschlechtsneutralen Fragebogen. Obwohl keine Geschlechtsunterschiede in der Wahrnehmungsgeschwindigkeit auftraten, zeigte sich erwartungsgemäß eine bessere Leistung in der Wortflüssigkeit bei Frauen und Männer bessere Ergebnisse in der mentalen Rotation. Eine robuste männliche Überlegenheit in der 3D-mentalen Rotation trat jedoch nur in der Gruppe auf, bei der die Geschlechtsstereotypen vorher durch

den Fragebogen aktiviert wurden, nicht aber in der Kontrollgruppe.

Interessanterweise gaben Frauen wie Männer im Stereotypenfragebogen an, dass Männer es sich bei der mentalen Rotation um eine männliche Domäne handelt. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass erst die Aktivierung dieses Stereotyps zu einem robusten Geschlechtsunterschied in der 3D-mentalen Rotation führte. Bemerkenswerterweise zeigten Männer nach Aktivierung der Geschlechtsstereotype einen Testosteronspiegel, der im Vergleich zu der männlichen Kontrollgruppe um beinahe 100% erhöht war. Wenn sich dieser Hormonanstieg nach der Stereotypenaktivierung bestätigen sollte und nicht nur einen Selektionsbias darstellt, dann könnte dieses Ergebnis bedeuten, dass der kognitive Effekt der Geschlechtsstereotypenaktivierung durch Sexualhormone vermittelt wird.

Natürlich sollten anhand solcher Befunde keine verfrühten Schlüsse gezogen werden, aber diese Beispiele deuten an, wie kognitive Geschlechtsunterschiede durch das Zusammenspiel von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beeinflusst sein könnten.

## 6.5 Alltagsrelevanz kognitiver Geschlechtsunterschiede

Die Übertragbarkeit der Testergebnisse auf den Alltag ist problematisch. Die meisten der hier vorgestellten psychologischen Tests messen spezifische kognitive Fähigkeiten. Damit unterscheiden sie sich deutlich von Alltagsproblemen, für deren Bewältigung in der Regel ein ganzes Potpourri verschiedener Kompetenzen aufgewendet werden muss. Aus diesem Grund macht die Tatsache, dass Frauen in einigen spezifischen Aufgaben zum räumlichen Vorstellungsvermögen im Durchschnitt schlechter abschneiden, sie nicht zwangsläufig zu einer Geschlechtergruppe, die schlecht einparken kann, wie es immer wieder in populärwissenschaftlichen Publikationen zu lesen ist, und wogegen vermutlich auch die Unfallstatistiken sprechen. Das Einparken ist ein komplexes, aus einer ganzen Reihe verschiedener Verhaltensweisen zusammengesetztes Verhalten, das deutlich

mehr mentale Prozesse erfordert als ausschließlich räumliche Informationsverarbeitung. Manuelles Geschick sowie eine hohe Wahrnehmungsgeschwindigkeit, Domänen, in denen Frauen durchschnittlich besser abschneiden als Männer, sind sicherlich nur zwei weitere kognitive Funktionen, die beim Einparken nützlich sind. Aufgrund der zuletzt genannten Fähigkeiten könnte man sich auch vorstellen, dass Frauen die besseren Einparkers sind. Die Häufigkeit des Parkens, die Vertrautheit mit einem Fahrzeugtyp usw. sind sicherlich weitere Faktoren, die über die Einparkfähigkeit entscheiden.

Geschlechtsunterschiede in der kognitiven Leistung beziehen sich immer nur auf die durchschnittliche Leistung oder auf die Extremebereiche in einer Leistungsverteilung der Geschlechtergruppen. Voraussagen über die kognitive Kompetenz eines Individuums allein auf der Basis des Geschlechts sind nicht möglich. Dass eine Geschlechtergruppe für bestimmte Berufe generell besser oder weniger gut geeignet ist, lässt sich aus den Forschungsergebnissen ebensowenig ableiten. Es ist vorstellbar, dass die individuellen Stärken und Schwächen in bestimmten kognitiven Funktionen, die teilweise durch hirnstrukturelle, hormonelle oder soziale Faktoren mit beeinflusst werden, das Interesse an bestimmten Berufen erhöhen oder reduzieren. Unabhängig von dem genetischen oder hormonellen Geschlecht wird jemand mit miserablen räumlichen Fähigkeiten vermutlich ebenso wenig Pilot(in) werden wollen, wie jemand mit schwachen sprachlichen Fähigkeiten sich für ein Germanistikstudium begeistern wird. Ausnahmen davon werden Männer und Frauen gleichermaßen betreffen.

Die Summe der geschlechtsspezifischen strukturellen und funktionellen Besonderheiten könnte aber ein Grund dafür sein, dass Männer und Frauen manchmal unterschiedliche Wege finden, bestimmte Probleme zu lösen. Das bedeutet nicht zwangsläufig, dass eine Strategie besser ist als die andere, sondern nur, dass es häufig mehrere Wege gibt, ein bestimmtes Problem zu lösen.

### Fazit

Auch wenn die genauen neuronalen Mechanismen zum großen Teil noch im Verborgenen liegen, so zeigt die Geschlechterforschung der letzten Jahrzehnte eindeutig, dass sich Frauen und Männer in bestimmten kognitiven Fähigkeiten unterscheiden. Auf der biologischen Seite sind die hirnstrukturellen Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie geschlechtshormonelle Einflüsse die wohl bedeutsamsten Faktoren. Auf der soziokulturellen Seite sind insbesondere die Geschlechterrollen und Geschlechtsstereotypen als Wirkfaktoren beschrieben worden. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um dichotome Ursachenkategorien, sondern um Faktoren, die stark miteinander interagieren und im Rahmen eines psychobio-sozialen Ansatzes betrachtet werden müssen.

### Literatur

- Ambady N, Shih M, Kim A, Pittinsky TL (2001) Stereotype susceptibility in children: effects of identity activation on quantitative performance. *Psychol Sci* 12:385–390
- Berenbaum SA, Hines M. (1992) Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychol Sci* 3:203–206
- Bleeker ML, Bolla-Wilson K, Agnew J, Meyers DA (1988) Age related sex differences in verbal memory. *J Clin Psychol* 44:403–411
- Bornstein RA (1986) Normative data on intermanual differences on the tests of motor performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 8:12–20
- Bryden PL, Roy EA (2005) A new method of administering the Grooved Pegboard Test: performance as a function of handedness and sex. *Brain Cogn* 58:258–268
- Burns NR, Nettelbeck T (2005) Inspection time and speed of processing: sex differences on perceptual speed but not IT. *Pers Ind Dif* 39:439–446
- Chipman K, Kimura D (1998) An investigation of sex differences on incidental memory for verbal and pictorial material. *Learn Individ Differ* 10:259–272
- Choi J, L'Hirondelle N (2005) Object location memory: a direct test of the verbal memory hypothesis. *Learn Individ Differ* 15:237–245
- Cohen J (1977) *Statistical power analysis for the behavioral science*, 2nd ed. Academic Press, New York
- Collins DW, Kimura D (1997) A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behav Neurosci* 111:845–849
- Coltheart D, Hull E, Slater D (1975) Sex differences in imagery and reading. *Nature* 253:438–440



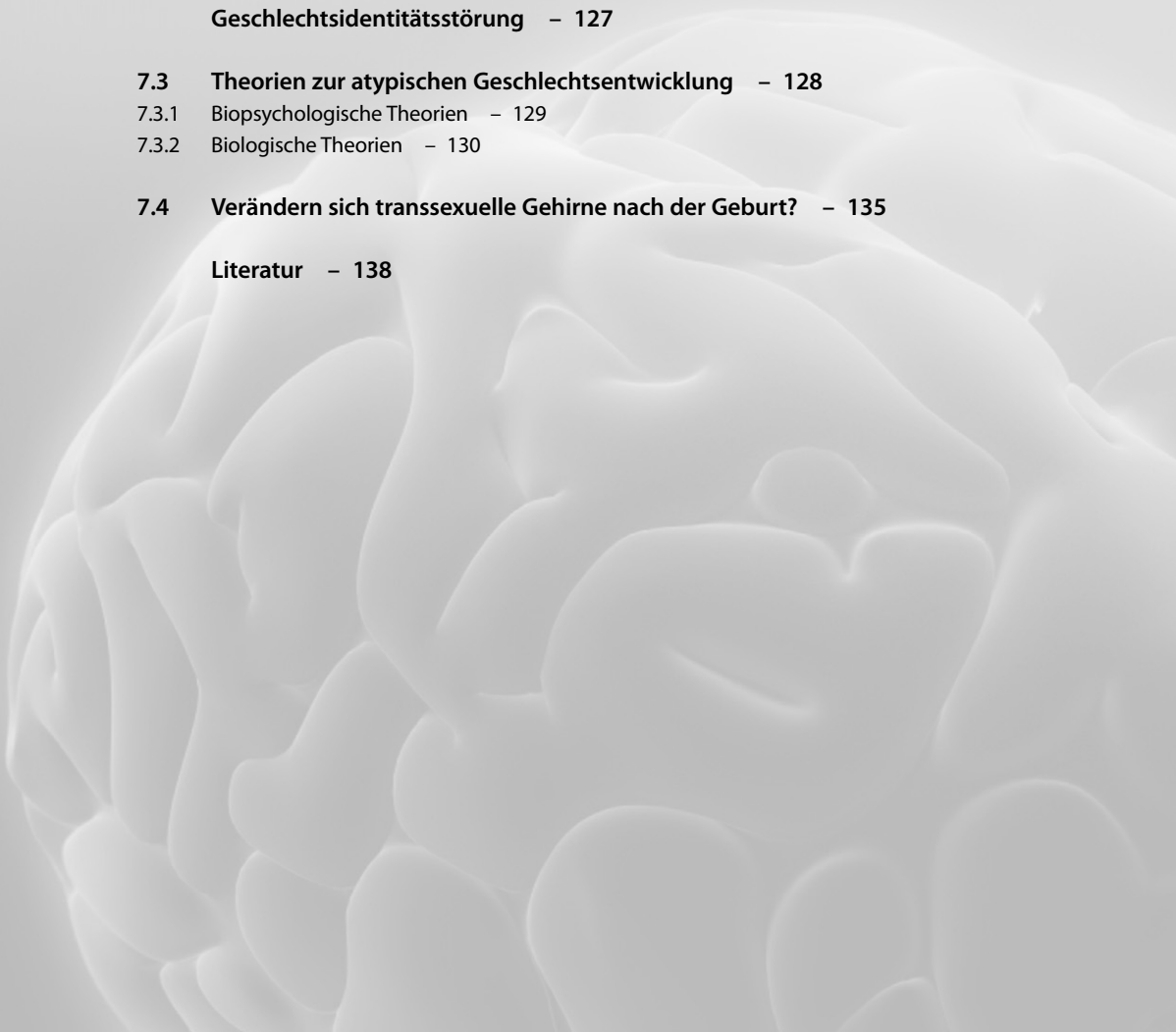
- Crossley M, D'Arcy C, Rawson SB (1997) Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer vascular type. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:52–62
- Dark VJ, Benbow CP (1990) Enhanced problem translation and short-term memory: components of mathematical talent. *J Educ Psychol* 82:420–429
- De Vries GJ (2004) Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology* 145:1063–1068
- De Vries GJ, Boyle PA (1998) Double duty for sex differences in the brain. *Behav Brain Res* 92:205–213
- Eals M, Silverman I (1994) The hunter-gatherer theory of spatial sex differences: proximate factor mediating the female advantage in recall of object arrays. *Ethol Sociobiol* 15:95–105
- Epting LK, Overman WH (1998) Sex-sensitive tasks in men and women: A search for performance fluctuations across the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 112:1304–1317
- Feingold A (1992) Sex differences in variability in intellectual abilities: a new look at an old controversy. *Rev Educ Res* 62:61–84
- Friedman L (1995) The space factor in mathematics: gender differences. *Rev Educ Res* 65:22–50
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR (1998) *Cognitive neuroscience: the biology of the mind*. Norton, New York
- Geary DC (1996) Sexual selection and sex differences in mathematical abilities. *Beh Brain Sci* 19:229–247
- Geary DC, Saults SJ, Liu F, Hoard MK (2000) Sex differences in spatial cognition, computational fluency, and arithmetical reasoning. *J Exp Child Psychol* 77:337–353
- Goldstein D, Haldane D, Mitchell C (1990) Sex differences in visual-spatial ability: the role of performance factors. *Mem Cognit* 18:546–550
- Gouchie C, Kimura D (1991) The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 4:323–334
- Guilford JP (1967) *The nature of human intelligence*. Stanford University Press, Stanford
- Hall JAY, Kimura D (1995) Sexual orientation and performance on sexually dimorphic tasks. *Arch Sex Behav* 24:395–407
- Halpern DF (2000) *Sex differences in cognitive abilities*, 3rd ed. Lawrence Erlbaum, Mahwah
- Halpern DF, Tan U (2001) Stereotypes and steroids: using a psychobiosocial model to understand cognitive sex differences. *Brain Cogn* 45:392–414
- Hampson E (1990a) Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 15:97–111
- Hampson E (1990b) Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 14:26–43
- Hampson E, Kimura D (1988) Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci* 102:456–459
- Hampson E, Rovet JF, Altmann D (1998) Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Dev Neuropsychol* 14:299–320
- Hausmann M, Kirk IJ, Corballis MC (2004) Influence of task complexity on manual asymmetries. *Cortex* 40:103–110
- Hausmann M, Schoofs D, Jordan K (2007) Interaction between sex hormones and gender stereotypes on cognitive sex differences. In *Bearbeitung*
- Hausmann M, Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Güntürkün O (2000) Sex hormones affect spatial abilities across the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 114:1245–1250
- Hedges LV, Nowell A (1995) Sex differences in mental test scores, variability, and numbers of high scoring individuals. *Science* 269:41–45
- Hines M (1990) Gonadal hormones and human cognitive development. In: Balthazart J (ed) *Brain and behavior in vertebrates 1: Sexual differentiation, neuroanatomical aspects, neurotransmitters and neuropeptides*. Karger, Basel, pp 51–63
- Hines M, Fane BA, Pasteski VL, Mathews GA, Conway GS, Brook C (2003) Spatial abilities following prenatal androgen abnormality: targeting and mental rotations performance in individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 28:1010–26
- Hines M, Brook C, Conway GS (2004) Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 41:75–81
- Huttenlocher J, Haight W, Bryk A, Seltzer M, Lyons T (1991) Early vocabulary growth: relation to language input and gender. *Dev Psych* 27:236–248
- Hyde JS, Fennema E, Lamon SJ (1990) Gender differences in mathematics performance: a meta-analysis. *Psychol Bull* 105:139–155
- Hyde JS, Linn MC (1988) Gender differences in verbal ability: a meta analysis. *Psychol Bull* 104:53–69
- Inhelder B, Piaget J (1958) *The growth of logical thinking from childhood to adolescence*. Basic, New York
- James TW, Kimura D (1997) Sex differences in remembering the locations of objects in an array: location shift versus location-exchanges. *Evol Hum Behav* 18:155–163
- Johns M, Schmader T, Martens A (2005) Knowing is half the battle. Teaching stereotype threat as a means of improving women's math performance. *Psychol Sci* 16:175–179
- Jardine R, Martin NG (1983) Spatial ability and throwing accuracy. *Behav Genet* 13:331–340
- Kempler D, Teng EL, Dick M, Taussig M, Davis DS (1998) The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc* 4:531–538
- Kerkman DD, Wise JC, Harwood EA (2000) Impossible »mental rotation« problems. A mismeasure of women's spatial abilities. *Learn Individ Differ* 12:253–269
- Kimura D (1999) *Sex and Cognition*. MIT Press, Cambridge
- Kimura D (2002) Sex hormones influence human cognitive pattern. *Neuro Endocrinol Lett* 23:67–77
- Kimura D, Hampson E (1994) Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Curr Directions Psychol Sci* 3:57–61
- Kramer JH, Delis DC, Daniel M (1988) Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol* 44:907–915
- Lezak MD (1995) *Neuropsychological assessment*, 2nd ed. Oxford University Press, New York

- Linn MC, Petersen AC (1985) Emergence and characterization of sex differences in spatial abilities: a meta analysis. *Child Dev* 56:1479–1498
- Majeres RL (1983) Sex differences in symbol-digit substitution and speed matching. *Intelligence* 7:313–327
- Massa LJ, Mayer RE, Bohon LM (2005) Individual differences in gender role beliefs influence spatial ability test performance. *Learn Individ Differ* 15:99–111
- Masters MS, Sanders B (1993) Is the gender difference in mental rotation disappearing? *Behav Genet* 23:337–341
- Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS (2003) Effects of age, education and gender on verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:1057–1064
- McBurney DH, Gaulin SJC, Devineni T, Adams C (1997) Superior spatial memory of women: stronger evidence for the gathering hypothesis. *Evol Hum Behav* 18:165–174
- McGuinness D (1976) Sex differences in the organization of perception and cognition. In: Lloyd B, Archer J (eds) *Exploring sex differences*. Academic Press, New York, pp 123–156
- McKeever WF (1995) Hormone and hemisphericity hypothesis regarding cognitive sex differences: possible future explanatory power, but current empirical chaos. *Learn Individ Differ* 7:323–340
- Miller LK, Santoni V (1986) Sex differences in spatial abilities: strategic and experiential correlates. *Acta Psychol (Amst)* 62:225–235
- Moffat SD, Hampson E, Wickett JC, Vernon PA, Lee DH (1997) Testosterone is correlated with regional morphology of the human corpus callosum. *Brain Res* 767:297–304
- Moffat SD, Hampson E, Hatzipantelis M (1998) Navigation in a virtual maze: sex differences and correlation with psychometric measures of ability in humans. *Evol Hum Behav* 19:73–87
- Peters M (2005) Sex differences and the factor time in solving Vandenberg and Kuse mental rotation performance. *Brain Cogn* 57: 176–184
- Peters M, Campagnaro P (1996) Do women really excel over men in manual dexterity? *J Exp Psychol Human Perception and Performance* 27:1107–1112
- Peters M, Laeng B, Latham K, Jackson M, Zaiyouna R, Richardson C (1995) A redrawn Vandenberg & Kuse mental rotation test: different versions and factors that affect performance. *Brain Cogn* 28:39–58
- Peters M, Servos P, Day R (1990) Marked sex differences on a fine motor skill task disappear when finger size is used as covariate. *J Appl Psychol* 75:87–90
- Phillips K, Silverman I (1997) Differences in the relationship of menstrual phase to spatial performance in two- and three dimensional tasks. *Horm Behav* 32:167–175
- Postma A, Izendoorn I, De Haan EHF (1998) Sex differences in object location memory. *Brain Cogn* 36:334–345
- Prinzel LJ, Freeman FG (1995) Sex differences in visuo-spatial ability: task difficulty, speed accuracy tradeoff, and other performance factors. *Can J Psychol* 49:530–539
- Resnick SM (1993) Sex differences in mental rotation: an effect of time limits? *Brain Cogn* 21:71–79
- Resnick SM, Berenbaum SA, Gottesman II, Bouchard TJ Jr (1986) Early hormonal influences of cognitive functioning in congenital adrenal hyperplasia. *Dev Psychol* 22:191–198
- Rogers L (2001) *Sexing the brain*. Columbia University Press, New York
- Royer FL (1978) Sex differences in symbol-digit substitution task performance. *Intelligence* 2:145–151
- Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS (1997) The psychological construct of word fluency. *Brain Lang* 57:394–405
- Shepard RN, Metzler J (1971) Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 171:701–703
- Shih M, Pittinsky TL, Ambady, N (1999) Stereotype susceptibility: identity salience and shifts in quantitative performance. *Psychol Sci* 10:80–83
- Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Megens J, Gooren LJG, Cohen-Kettenis PT (1999) Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 24:423–447
- Smolak L (1986) *Infancy*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, New York
- Spencer SJ, Steele CM, Quinn DM (1999) Stereotype threat and women's math performance. *J Exp Soc Psychol* 35:4–28
- Steele CM (1997) A threat in the air. How stereotypes shape intellectual identity and performance. *Am Psychol* 52:613–629
- Steen LA (1987) Mathematics education: a predictor of scientific competitiveness. *Science* 237:251–253
- Sykes Tottenham L, Saucier DM, Elias LJ, Gutway C (2005) Men are more accurate than women in aiming at targets in both near space and extrapersonal space. *Percept Mot Skills* 101:3–12
- Vandenberg SG, Kuse AR (1987) Mental rotation, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Percept Mot Skills* 47:599–601
- Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, Van de Poll NE (1994) Activating effects of androgens on cognitive performance: causal evidence. *Neuropsychologia* 32:1153–1157
- Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, Van de Poll NE (1995) Gender differences in behaviour: activating effects of cross-gender hormones. *Psychoneuroendocrinology* 20:343–363
- Voyer D (1997) Scoring procedure, performance factors, and magnitude of sex differences in spatial performance. *Am J Psychol* 110:259–276
- Ward SL, Newcombe N, Overton WF (1986) Turn left at the church, or three miles north: a study of direction giving and sex differences. *Environ Behav* 18:192–213
- Watson NV, Kimura D (1989) Right-hand superiority for throwing but not for intercepting. *Neuropsychologia* 27:1399–1414
- Watson NV, Kimura D (1991) Nontrivial sex differences in throwing and intercepting: relation to psychometrically-defined spatial functions. *Neuropsychologia* 12:375–385
- Williams CL, Meck WH (1991) The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. *Psychoneuroendocrinology* 16:155–176
- Williams CL, Barnett AM, Meck WH (1990) Organizational effects of early gonadal secretions on sexual differentiation in spatial memory. *Behav Neurosci* 104:84–97
- Witkin HA, Dyk RB, Fatterson HF (1962) *Psychological differentiation*. Wiley, New York

# Das transsexuelle Gehirn

*Peggy T. Cohen-Kettenis, Stephanie H.M. van Goozen,  
Michael A.A. van Trotsenburg*

- 7.1 Terminologie und Diagnose – 126**
  - 7.1.1 Kinder – 126
  - 7.1.2 Geschlechtsidentitätsstörung bei Jungen – 127
  - 7.1.3 Geschlechtsidentitätsstörung bei Mädchen – 127
- 7.2 Prävalenz und Geschlechterverhältnis in der Geschlechtsidentitätsstörung – 127**
- 7.3 Theorien zur atypischen Geschlechtsentwicklung – 128**
  - 7.3.1 Biopsychologische Theorien – 129
  - 7.3.2 Biologische Theorien – 130
- 7.4 Verändern sich transsexuelle Gehirne nach der Geburt? – 135**
- Literatur – 138**





Dank zahlreicher entwicklungspsychologischer Untersuchungen ist unser Wissen um die Prozesse der normalen Geschlechtsentwicklung in den letzten drei Jahrzehnten beträchtlich angewachsen. Wenn es jedoch um Abweichungen vom der normalen Entwicklung geht, bleibt noch vieles rätselhaft (Cohen-Kettenis u. Pfafflin 2003). Es gibt nur wenige empirische Arbeiten zu atypischer Geschlechtsentwicklung, zum einen, weil solche Fälle selten sind, zum anderen, weil manche Untersuchungen aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind. In diesem Kapitel geben wir einen kurzen Überblick über die aktuellen Theorien zu atypischer Geschlechtsentwicklung, wie man sie bei Kindern mit Geschlechtsidentitätsstörung (GIS) und erwachsenen Transsexuellen beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei möglichen biologischen Erklärungsansätzen.

## 7.1 Terminologie und Diagnose

Der Begriff transsexuell tauchte in der Fachliteratur erstmals 1923 in den Arbeiten von Hirschfeld auf. In seinen Arbeiten unterschied er jedoch noch nicht zwischen Transvestitismus, effeminiertem Homosexualität und Transsexualität. Erst in den späten 40er-Jahren wurde der Begriff in seiner modernen Bedeutung gebraucht: zur Beschreibung von Individuen, die dauerhaft in der sozialen Rolle des anderen Geschlechts leben möchten (oder tatsächlich leben) und sich einer Geschlechtsumwandlung unterziehen möchten (Cauldwell 1949). Dieser Wunsch nach einer Geschlechtsumwandlung resultiert aus einer erlebten Diskrepanz zwischen dem biologisch vorgegebenen Geschlecht einerseits und dem Empfinden von sich selbst als männlich oder weiblich andererseits. Im Jahr 1973 prägte Fisk den Begriff **Geschlechtsdysphorie-Syndrom**. Dieser Begriff umfasste Transsexualität und andere Geschlechtsidentitätsstörungen. Geschlechtsdysphorie bezeichnet den Stress, der aus einem Konflikt zwischen Geschlechtsidentität und dem biologischen Geschlecht resultiert.

In dem weit verbreiteten psychiatrischen Klassifikationssystem Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders III (DSM-III; Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen) tauchte Transsexualität erstmals 1980 als eigenständige Diagnose auf (American Psychiatric Association 1980). Für Kinder wurde eine separate Diagnose, Geschlechtsidentitätsstörung in der Kindheit,

eingeführt. In der aktuellen Fassung des DSM, dem DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), gibt es nur eine spezielle Diagnose, Geschlechtsidentitätsstörung. Hier wird die Geschlechtsidentitätsstörung als im Grunde einheitliche Störung angesehen, die sich über verschiedene Wege entwickeln und in unterschiedlicher Intensität auftreten kann (Bradley et al. 1991). Infolgedessen impliziert die Diagnose einer Geschlechtsidentitätsstörung keine spezielle Behandlung mehr.

### 7.1.1 Kinder

Bei Kindern kann sich eine GIS bereits im Alter von zwei Jahren entwickeln. Kleine Kinder sagen möglicherweise, dass sie dem anderen Geschlecht angehören oder es später tun werden. Kinder mit GIS scheinen bei bestimmten Aspekten geschlechtsbezogenen Lernens einen Entwicklungsrückstand zu haben (Zucker et al. 1999). Kleine Kinder mit GIS benennen die Geschlechter mit geringerer Wahrscheinlichkeit korrekt als Kinder ohne GIS. Sie machen auch mehr Fehler, wenn sie auf Fragen zur Stabilität des Geschlechts über die Zeit und über Situationen antworten. Daher ist möglich, dass Kinder mit GIS mehr kognitive Verwirrung über das Thema Geschlechter erleben. Es ist allerdings auch möglich, dass diese »kognitiven Fehler« eigentlich Verzerrungen der Realität darstellen, motiviert durch den starken Wunsch, dem anderen Geschlecht anzugehören (mehr Details hierzu in Cohen-Kettenis u. Pfafflin 2003).

### 7.1.2 Geschlechtsidentitätsstörung bei Jungen

---

Jungen mit einer Geschlechtsidentitätsstörung interessieren sich normalerweise eher dafür, mit Spielsachen für Mädchen zu spielen, und finden die Spiele und Aktivitäten von Mädchen (z. B. Seilspringen) viel reizvoller als die Spiele und Aktivitäten von Jungen (z. B. Fußball). Die meisten Jungen mit einer GIS zeigen eine deutliche Präferenz für Mädchen als Spielkameraden. Wenn die Freundinnen heranwachsen, finden diese es manchmal schwierig, ihre Freundschaft zu einem Jungen aufrechtzuerhalten. Da Feminität bei Jungen kaum akzeptiert ist, werden Jungen mit GIS häufig von anderen Jungen gehänselt oder sogar schikaniert. Die Stichelei steigert sich mit zunehmendem Alter, insbesondere wenn die Jungen sich auf weibliche Art bewegen oder mit hoher Stimme sprechen (Rekers u. Morey 1989). Jungen mit GIS sagen oft, dass sie darunter leiden, ein Junge zu sein und einen männlichen Körper zu haben. Manche Jungen scheinen ihre Genitalien geradezu abzulehnen. Wenn sie duschen, verstecken sie ihre Genitalien und setzen sich beim Urinieren hin.

### 7.1.3 Geschlechtsidentitätsstörung bei Mädchen

---

Mädchen mit einer Geschlechtsidentitätsstörung zeigen im gleichen Alter wie Jungen ebenfalls typische gegengeschlechtliche Verhaltensweisen. Ihr jugenhafter Kleidungsstil ist jedoch weniger deutlich und fällt meist erst mit dem Eintritt in die Schule auf. Stattdessen berichten Eltern lediglich, dass ihre Töchter von klein auf gern bequeme Kleidung und ihr Haar sehr kurz tragen und meist für Jungen gehalten werden.

Mädchen mit GIS spielen bevorzugt mit Jungen und interessieren sich für die Spielsachen von Jungen; außerdem mögen sie Sport und wildere Spiele. Gegengeschlechtliches Verhalten wird bei Mädchen eher akzeptiert als bei Jungen, daher werden Mädchen mit GIS weniger gehänselt und geächtet als Jungen mit GIS. Mädchen sind auch in ihren Bewegungen nicht immer deutlich maskulin. Manche Mädchen versuchen allerdings, sich auf typisch

jugenhafte Weise zu bewegen. Andere Mädchen bemühen sich, möglichst tief zu sprechen.

Mädchen mit GIS können sehr darunter leiden, ein Mädchen zu sein und einen weiblichen Körper zu haben. Im Gegensatz zu Jungen zeigen sie weniger Ablehnung ihrer eigenen Genitalien, beschäftigen sich aber viel damit, wie es wäre, einen Penis zu haben. Der Gedanke, dass sie Brüste entwickeln und zu menstruieren beginnen, wenn sie älter werden, ist ihnen normalerweise zuwider.

## 7.2 Prävalenz und Geschlechterverhältnis in der Geschlechtsidentitätsstörung

---

Die meisten Kinder mit einer Geschlechtsidentitätsstörung entwickeln sich nach der Pubertät nicht zu Transsexuellen. Prospektive Untersuchungen von Jungen mit GIS (z. B. Zucker u. Bradley 1995), zeigen, dass dieses Phänomen eher mit späterer Homosexualität als mit späterer Transsexualität zusammenhängt. Diese Resultate stimmen mit retrospektiven Studien überein, aus denen hervorgeht, dass männliche und weibliche Homosexuelle mehr gegengeschlechtliches Verhalten in der Kindheit erinnern als männliche und weibliche Heterosexuelle (einen Überblick dazu geben Bailey u. Zucker 1995). Für dieses Resultat wurden verschiedene Erklärungen vorgeschlagen. Möglicherweise treten Identitätsstörungen in der Kindheit mit variablerem Schweregrad auf als im Erwachsenenalter. Wenn dies gilt, werden nur die extremeren gegengeschlechtlichen Fälle später zu Transsexuellen, die milderen Fälle werden Homo- oder Heterosexuelle.

Es liegen keine epidemiologischen Untersuchungen vor, aus denen Daten über die Prävalenz von GIS in der Kindheit hervorgehen. Die Prävalenz kann nur auf Grundlage indirekter Quellen geschätzt werden. Auf Grundlage der retrospektiven Feststellung (Bailey u. Zucker 1995), dass viele homosexuelle Männer und Frauen sich an gegengeschlechtliches Verhalten in der Kindheit erinnern, könnte die Prävalenz von Homosexualität einen Anhaltspunkt für die Prävalenz von GIS in der Kindheit liefern. Laut Sandfort (1998) beträgt diese 2–6% für Männer und 2% für Frauen.

Schätzungen der Prävalenz von Transsexualität unter (älteren) Heranwachsenden und Erwachsenen (16 Jahre und älter) basieren normalerweise auf der Zahl der Transsexuellen, die in den größeren Zentren behandelt werden, oder auf Antworten von Spezialkliniken für Transsexuelle sowie von Psychiatern und Psychologen in verschiedenen Ländern oder Regionen bezüglich der Anzahl ihrer transsexuellen Patienten. Die Zahlen unterscheiden sich je nach Studie erheblich. Die wissenschaftliche Dachorganisation für Geschlechtsdysphorie (World Professional Association for Transgender Health, WPATH, früher: Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association, HBIGDA) gründete ihre Prävalenzschätzungen auf epidemiologische Daten aus den Niederlanden. Laut diesen Daten ist einer von 11.900 Männern und eine von 30.400 Frauen transsexuell. Weitere Beobachtungsstudien, die noch nicht durch systematische Untersuchungen gestützt werden, vermuten eine noch höhere Prävalenz. In

den meisten Untersuchungen erscheint Transsexualität bei Männern häufiger als bei Frauen. Normalerweise wird ein 3:1- oder 2:1-Verhältnis beobachtet (Überblick in Landén et al. 1996). Die Mehrzahl der präpubertären Kinder, die in Spezialkliniken für Transsexuelle behandelt werden, sind Jungen. Das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt in Kanada 5,75:1 (n=358), in den Niederlanden 2,93:1 (n=130) (Cohen-Kettenis et al. 2003) und in Großbritannien (n=53) 3,81:1 (DiCeglie et al. 2002).

### 7.3 Theorien zur atypischen Geschlechtsentwicklung

In der Erforschung determinierender Faktoren für starke Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht wurden bei Kindern und Erwachsenen mit GIS unterschiedliche Faktoren untersucht. Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht bei Kindern

#### Beispiel

Larissa beantragte mit 16 Jahren eine Geschlechtsumwandlung (sex reassignment surgery, SRS). Ihr Vater war Buchhalter, ihre Mutter Hausfrau. Larissa hatte zwei Schwestern, die ältere Schwester studierte, die jüngere besuchte noch die Mittelschule. Larissa war immer ein ruhiges, »pflegeleichtes« Kind. Als Kind verhielt sie sich nicht mädchenstypisch, das taten ihre Schwestern allerdings auch nicht, daher alarmierte ihr Verhalten ihre Eltern nicht. Im Gegensatz zu ihren Schwestern hatte sie jedoch Spaß an Fußball und besaß einige sehr enge männliche Freunde. Als auch sie zur Mittelschule ging, wurde sie noch stiller als davor und begann, einen unglücklichen Eindruck auf ihre Eltern zu machen. Ihre männlichen Freunde besuchten andere Schulen. Im Gegensatz zu ihren Schwestern hatte sie niemals Verabredungen mit Jungen und wurde zum Einzelgänger. Ihre Schulnoten blieben aber gut und es gab keine weiteren Anzeichen dafür, dass etwas nicht stimmte. Als ihre Mutter eines Tages bemerkte, dass sie ein sehr enges T-Shirt ihrer Schwester anzog, um ihre Brüste zu verstecken, wurde ihre Transsexualität offenbar. Trotz des Schocks suchten ihre Eltern unmittelbar nach Hilfe. Der Hausarzt verwies sie an unsere Klinik. Larissa erfüllte alle notwendigen

Kriterien für einen Behandlungsbeginn zwischen 16 und 18 Jahren. Mit 17 Jahren wurde die Menstruation medikamentös unterbunden und nach weiteren vier Monaten Testosteron verschrieben. Ein Jahr später unterzog sie sich einer Brustoperation, Uterus und Eierstöcke wurden entfernt. Mit 19 Jahren erfolgte die Personenstandsänderung. In dieser Phase besuchte Larissa/Lars bereits die Universität. Mit 23 Jahren suchte er wieder unsere Klinik auf, mit dem Wunsch nach äußerlicher Angleichung des Genitals an das männliche Geschlecht, eine sog. Metaidoioplastik (Umwandlung der hormonell hypertrophierten Klitoris in einen Mikropenis und Konstruktion eines Neoskrotums aus den großen Schamlippen mit Hodenprothesen). An der Universität hatte er seinen Master in Psychologie abgeschlossen und arbeitete in einer Klinik für die Behandlung psychischer Störungen. Er hatte seit mehr als vier Jahren eine stabile Beziehung. Lars wollte auch den letzten chirurgischen Schritt machen, um sich vollständiger als Mann zu fühlen. Er hatte Wege gefunden, seine Sexualität ohne Koitus auszuleben. Vor einiger Zeit erhielt die Klinik zwei Karten von ihm: eine mit der Ankündigung seiner Hochzeit, eine mit der Ankündigung der Adoption einer Tochter.

wurde bislang kaum hinsichtlich biologischer Faktoren untersucht. Die wenigen vorliegenden Daten verweisen darauf, dass dieses Phänomen mit dem Geschlechterverhältnis der Geschwister und mit der Geburtsreihenfolge von Brüdern und Schwestern zusammenhängt, außerdem mit der Händigkeit und einem ängstlichen Temperament, was vermuten lässt, dass biologische/hormonelle Faktoren eine Rolle spielen (Überblick bei Cohen-Kettenis u. Pfäfflin 2003). Extreme Geschlechtsdysphorie im Erwachsenenalter (Transsexualität) wurde mit genetischen und hormonellen Faktoren in Verbindung gebracht, wobei die Mehrzahl der Befunde aus Einzelfallstudien stammt oder die Untersuchungen Inkonsistenzen aufweisen. Bis heute gibt es nicht eine einzige Studie, die schwere Geschlechtsdysphorie zweifelsfrei mit hormonellen Störungen oder genetischen Abweichungen verknüpft. Einige sehr beeindruckende Studien verweisen jedoch auf eine somatische Verursachung (Zhou et al. 1995).

### 7.3.1 Biopsychologische Theorien

#### Physisches Erscheinungsbild

Das Erscheinungsbild von Kindern kann bei den Eltern Gefühle und Verhaltensweisen auslösen, welche die kindliche Geschlechtsentwicklung beeinflussen. Tatsächlich zeigen klinische und experimentelle Untersuchungen (Green 1987; Zucker et al. 1993), dass Jungen mit GIS ein attraktives Äußeres haben, während für Mädchen mit GIS das Gegenteil gilt (Fridell et al. 1996). Es ist denkbar, dass die körperlichen Merkmale (Gesicht) des Kindes von klein auf zu Verstärkung einer atypischen Geschlechtsrolle durch die Eltern beitragen. Es bleibt jedoch sehr unwahrscheinlich, dass die Faktoren, bei denen Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne GIS auftreten, für sich allein ausreichen, um GIS zu induzieren. Aus diesem Grunde postulieren einige Theorien, dass diese Faktoren nur in Kombination mit anderen zu einer gegengeschlechtlichen Identität bei Kindern führen.

#### Ängstlichkeit als Temperamentsmerkmal

Seit den frühen 90er-Jahren sind zwei relativ umfassende Theorien formuliert worden, die der äti-

ologischen Forschung über GIS in der Kindheit neue Impulse gegeben haben. Coates (1990) führt an, dass während einer kritischen Entwicklungsphase multiple kumulative Risikofaktoren zusammenkommen müssen, und dass manche Jungen aufgrund ihres ängstlichen Temperamentes eine Anfälligkeit für GIS entwickeln. Aufgrund des Zusammenwirkens dieser Faktoren verfügen sie über wenig oder gar keine Erfahrung mit anderen Jungen, was mit ihrer Entwicklung maskuliner Spielfertigkeiten interferiert. Laut Coates (1990) ist die Lebenssituation vieler Mütter von GIS-Kindern während der ersten drei Lebensjahre des Kindes durch eine chronisch dysfunktionale Familie oder ein traumatisches Erlebnis (z. B. Todesfall oder schwere Krankheit in der Familie) geprägt. Die resultierende Psychopathologie der Mutter führt zu einer Prädisposition des Kindes für chronische Trennungsangst und Depressionen, wobei Jungen gegengeschlechtliche Symptome als Schutzwall gegen ihre Trennungsangst entwickeln.

#### Unsicherheit über den Selbstwert

Zucker u. Bradley (1995) haben verschiedene Aspekte der obigen Ideen in eine umfassendere Theorie integriert. Ihrer Ansicht nach ist die »Unsicherheit über den Selbstwert« eine zentrale Komponente für die Entwicklung von GIS. Aufgrund dieser Unsicherheit steht die Identifikation mit dem anderen Geschlecht für die Identifikation mit einem sichereren oder höher bewerteten Geschlecht. Laut Zucker u. Bradley (1995) müssen zwei Bedingungen erfüllt sein, damit das Gefühl entsteht, das andere Geschlecht sei sicherer. Erstens müssen Kinder solch starke emotionale Verzweiflung erleben, dass sie nach einer »Lösung« zum Überleben suchen. Diese Verzweiflung kann aus allgemeinen Faktoren resultieren, die mit dem Temperament des Kindes, den Merkmalen der Eltern oder beidem zusammenhängen. Zweitens müssen während einer sensiblen Entwicklungsphase (d. h. wenn das Kind ein kohärentes Selbstgefühl entwickelt) spezifische Faktoren zu einer Situation führen, in der die resultierende Unsicherheit und Angst gegengeschlechtliches Verhalten induziert.

Ein allgemeiner prädisponierender Faktor ist eine konstitutionell bedingte Neigung zu einem **sehr hohen Erregungsgrad in stressgeladenen Situationen**. Laut Zucker u. Bradley (1995) haben diese Kinder größere Schwierigkeiten bei der Regulation ihrer eigenen Affekte, insbesondere im Kontext einer unsicheren Mutter-Kind-Beziehung. Ein anderer allgemeiner Faktor sind Schwierigkeiten der Eltern mit ihrer Affektregulation, die ebenfalls konstitutionell begründet sein können. Solche Schwierigkeiten können verhindern, dass das Kind eine sichere Bindung an die Eltern entwickelt, oder dazu führen, dass die Eltern Probleme nicht effektiv lösen und schlecht Grenzen setzen können. Wenn die Eltern nur unzureichend Grenzen aufzeigen, wird gegengeschlechtliches Verhalten nicht ausreichend sanktioniert und derartiges Verhalten nimmt zu. Auf diese Weise verschlechtern sich Eltern-Kind-Beziehungen, die schon vorher aufgrund von Bindungsproblemen problematisch waren, noch weiter. Die Situation ermöglicht dem Kind auch, sich vorzustellen, dem anderen Geschlecht anzugehören und verstärkt damit die gegengeschlechtlichen Interessen und Verhaltensweisen des Kindes.

Die Bedeutung von Faktoren, die Zucker u. Bradley als zentral für die Entwicklung einer GIS bezeichnen, wurde auch in einigen Studien aufgezeigt. So fanden sich in einigen Studien Hinweise auf vermehrte psychopathologische Variablen bei Eltern von Jungen mit GIS (Marantz u. Coates 1991; Rekers et al. 1983; Wolfe 1990): Daher ist es möglich, dass emotionale Unverfügbarkeit der Eltern bei deren Söhnen zu Unsicherheit und daher Identifikation mit dem anderen Geschlecht führen kann.

In beiden Theorien, sowohl von Coates wie von Zucker und Bradley, wird ein ängstliches Temperament des Kindes als ein Faktor angesehen, der das Kind konstitutionell anfällig für die Entwicklung einer GIS macht. Eine Studie mit einer großen Stichprobe kanadischer und niederländischer Kinder (n=448) stellte fest, dass Verhaltensprobleme vorherrschend internalisiert wurden (Cohen-Kettenis et al. 2003). Die Untersuchung basierte auf Elternberichten und bestätigte die Vorstellung, dass Kinder mit GIS mehr internalisierte Probleme haben (Ängste und Depressionen). Eine Untersuchung, in der physiologische Reaktionen getestet

wurden, stützte diese Beobachtungen aber nicht uneingeschränkt (Wallien et al. 2007).

### 7.3.2 Biologische Theorien

#### Organisierende Wirkungen von Geschlechtshormonen

Mit dem Prozess geschlechtlicher Differenzierung ist nicht nur die Ausbildung der internalen und externalen Genitalien gemeint, sondern auch die Differenzierung des Gehirns in männlich oder weiblich. Die pränatale Einwirkung gonadaler Steroide organisiert die neuralen Schaltkreise im sich entwickelnden Gehirn. Diese Wirkungen werden als »organisierend« bezeichnet, während hormonelle »aktivierende« Effekte eine Wirkung auf das Nervensystem haben, durch die bestimmte Verhaltensmuster ausgelöst werden. Diese Wirkungen sind nicht permanent, da die Verhaltensänderungen das Ergebnis veränderter Hormonniveaus sind.

Eine Diskrepanz zwischen der Differenzierung der Genitalien einerseits und der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns andererseits wurde als eine mögliche Erklärung für GIS oder Transsexualität vorgeschlagen. Bislang fehlen allerdings noch zweifelsfreie neurophysiologische Belege für diese attraktive Hypothese. Aktuelle systematische Studien zum Vorkommen von Östrogenrezeptoren vom Typ **ER-alpha** und **ER-beta** in denjenigen Regionen des Gehirns, die wahrscheinlich für die geschlechtliche Differenzierung relevant sind, wie Nuklei des Hypothalamus, verweisen auf potenzielle Geschlechtsunterschiede in den Expressionsmustern von sowohl ER-alpha als auch -beta, die eher auf »aktivierende« denn auf »organisierende« Wirkungen schließen lassen (Kruijver et al. 2002, 2003).

Darüber hinaus zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass **XY- und XX-Gehirnzellen** unterschiedliche Muster der Genexpression aufweisen, die die Zelldifferenzierung und -funktion unabhängig von den maskulinisierenden Effekten gonadaler Sekretion beeinflussen. Beispielsweise wurde ein spezifischer direkter Effekt des auf dem Y-Chromosom lokalisierten SRY-Gens auf das männliche Gehirn demonstriert, der dem Einfluss gonadaler Hormone vorausgeht (Dewing et al. 2006).



Zur Verifizierung der Annahme, dass pränatale Geschlechtshormone die Entwicklung von Transsexualität beeinflussen, wurde in verschiedenen Untersuchungen die Prävalenz von GIS bei klinischen Auffälligkeiten wie beispielsweise abnormer pränataler Hormoneinwirkung ermittelt und/oder Unterschiede zwischen transsexuellen und nicht von GIS betroffenen Subgruppen bezüglich biologischer Merkmale untersucht. Ähnliche Studien sind auch mit erwachsenen Homosexuellen durchgeführt worden (Überblicksarbeiten zu biologischer Forschung über Homosexualität z. B. von Ellis u. Ebertz 1997; Gooren 1988; Zucker u. Bradley 1995).

### **Anomalien in pränatalen Hormoneinwirkungen**

Wenn Androgene ein entscheidender Faktor für die Ausbildung der Geschlechtsidentität wären, würden genetisch weibliche Individuen, die einem abnorm hohen Niveau von Testosteron ausgesetzt sind (wie in Fällen von kongenitaler adrenaler Hyperplasie), vermutlich eine männliche Geschlechtsidentität entwickeln, auch wenn sie als Mädchen aufgezogen werden. Über einige wenige solcher Fälle wurde berichtet (Dessens, Slijper u. Drop 2005). Obwohl die Betroffenen ein erhöhtes Risiko für geschlechtsbezogene Probleme haben könnten (z. B. aufgrund ihres zweideutigen Genitals oder Reaktionen der Umwelt auf diese Ambiguität), wollen die meisten ihr späteres Leben nicht als Männer verbringen. Dasselbe scheint für Personen mit partieller Androgeninsensitivität zu gelten, die als Mädchen aufgezogen wurden (Mazur 2005). Bei Männern und Frauen, die in utero Substanzen mit (de)maskulinisierenden oder feminisierenden Eigenschaften ausgesetzt waren, wurde nur selten der Wunsch beobachtet, in der Rolle des anderen Geschlechts zu leben (Collaer u. Hines 1995). Dessens et al. (1999) fanden allerdings drei Transsexuelle in einer Stichprobe von 243 Männern und Frauen, die im Mutterleib antiepileptischer Medikation ausgesetzt waren, die der Mutter während der Schwangerschaft verabreicht wurde. In Anbetracht der Seltenheit von Transsexualität ist dies eine bemerkenswerte hohe Rate. Insgesamt scheint sich die Geschlechtsidentität entsprechend dem

Geschlecht zu entwickeln, in dem man aufgezogen wird, auch wenn in vielen Studien einige Aspekte von Geschlechtsrollenverhalten als atypisch festgestellt wurden (Cohen-Kettenis 2005).

### **Neuroendokrine Regulation des luteinisierenden Hormons**

In einer Reihe weiterer Untersuchungen ging man davon aus, dass die neuroendokrine Steuerung des **luteinisierenden Hormons** (LH) beim Menschen ebenso wie bei niederen Säugetieren einen verlässlichen Indikator für die geschlechtliche Differenzierung des Gehirns darstellt. Von der Annahme ausgehend, dass man Transsexualität mit einem pränatalen Ungleichgewicht der Steroidhormone erklären kann, wurde postuliert, dass Mann-zu-Frau-Transsexuelle (MzF) genau wie Frauen einen Anstieg des LH-Niveaus aufweisen, der über einen durch exogene Östrogenstimulation ausgelösten positiven Feedback-Mechanismus vermittelt wird. Das Gegenteil wurde für Frau-zu-Mann-Transsexuelle (FzM) erwartet. Die Hypothese basierte auf tierexperimentellen Resultaten und fand Unterstützung aus zwei Humanstudien (Dörner et al. 1976; Seyler et al. 1978), andere kamen jedoch zu anderen Resultaten (Goodman et al. 1985; Spijkstra et al. 1988; Spinder et al. 1989; Wiesen u. Futterweit 1983).

Da der positive Feedback-Effekt des Östrogens auch bei Homosexuellen beobachtet wurde, wurde vorgeschlagen, dass diese Reaktion eher im Zusammenhang mit der sexuellen Orientierung als mit Transsexualität stehe. In einer Untersuchung (Dörner, Rohde, Schott u. Schnabl 1983) wurde ein positives Östrogen-Feedback nur bei denjenigen Transsexuellen gefunden, die sich von Sexualpartnern desselben biologischen Geschlechts angezogen fühlen. Dieses Einzelresultat kann jedoch nicht mit der pränatalen geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns in Zusammenhang gebracht werden. Gooren (1986a,b) zeigte, dass MzF-Transsexuelle nur nach einer Östrogenbehandlung, bei erniedrigtem Testosteronniveau einen positiven Feedback-Effekt von Östrogen zeigten. Seiner Ansicht nach sollte die Annahme, dass die neuroendokrinen Regulation der LH-Ausschüttung ein verlässlicher Indikator der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns sei, verworfen werden.

### Sexuell dimorphe Nuklei im Gehirn

Eine dritte Forschungsrichtung zu biologischen Determinanten von GIS befasst sich mit Untersuchungen zu sexuell dimorphen Kerngebieten bei Transsexuellen. Beim Menschen sind verschiedene Nuklei im Hypothalamus im Hinblick auf Größe und/oder Form sexuell dimorph (Überblick in Gorski 2000). Diese Geschlechtsunterschiede im Hypothalamus könnten möglicherweise Geschlechtsunterschieden in der Geschlechtsidentität und/oder der sexuellen Orientierung zugrunde liegen.

Bei sechs MzF-Transsexuellen wurde festgestellt, dass der zentrale Teil des *Bed Nucleus* der *Stria terminalis* (BSTc) nicht nur signifikant kleiner war als bei männlichen Kontrollpersonen (gemessen an der Neuronenzahl), sondern auch vollständig innerhalb der Bandbreite weiblicher Kontrollpersonen lag (Zhou et al. 1995). Das Gegenteil wurde für einen FzM-Transsexuellen festgestellt (Kruijver et al. 2000). Zu beachten ist, dass nicht transsexuelle Männer, die aus medizinischen Gründen Östrogene einnahmen, keine Verkleinerung des BSTc aufwiesen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass dieser Größenunterschied auf die Hormonbehandlung der Transsexuellen zurückzuführen ist.

Die meisten Untersuchungen zur geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns wurden jedoch an Tieren durchgeführt, was eine Übertragung der Befunde auf die entsprechenden Prozesse beim Menschen erschwert. In niederen Tieren scheint das Vorhandensein oder Fehlen von Testosteron während einer kritischen Phase der geschlechtlichen Differenzierung des Gehirns die Morphologie bestimmter Gehirnerne zu beeinflussen. Insbesondere die Entwicklung und Differenzierung der zentralen Komponente des **medialen präoptischen Nukleus** (MPNc) wird durch Testosteron und – aufgrund topischer starker Expression von Aromatase – durch Östradiol gesteuert. Darüber hinaus liegen sowohl prä- wie perinatale geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Expression von **Progesteronrezeptoren** in dieser Region vor, die unmittelbar mit der Einwirkung von Testosteron zusammenhängen. Die Induktion von Progesteronrezeptoren könnte daher ein Mechanismus sein, durch den Testosteron die sexuell

dimorphe Regionen im Hypothalamus geschlechtlich differenziert (Quadros et al. 2002).

### Kognitive Fähigkeiten, funktionelle zerebrale Asymmetrien, Händigkeit und Verhältnis der Fingerlängen zueinander

Eine vierte Forschungsrichtung widmet sich geschlechtsbezogenen kognitiven Funktionen, funktionellen zerebralen Asymmetrien und Händigkeit bei Personen mit GIS. Geschlechtsunterschiede in diesen Bereichen sind gut belegt, wobei die Unterschiede in der funktionellen Asymmetrie gering sind (Bryden 1988; Harris 1992; Hiscock et al. 1994).

**Kognitive Fähigkeiten.** Im Allgemeinen verarbeiten Männer verbale Stimuli lateralisiert als Frauen und zeigen eine schwächere Bevorzugung der rechten Hand. Im Hinblick auf spezifische kognitive Funktionen wurde festgestellt, dass Frauen Männern tendenziell in bestimmten verbalen Aufgaben überlegen sind, wohingegen Männer in bestimmten visuell-räumlichen Aufgaben überlegen sind (z. B. Halpern 1992; Linn u. Peterson 1985). Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen pränatalen hormonellen Einflüssen einerseits und funktioneller zerebraler Asymmetrie, geschlechtsbezogenen kognitiven Fähigkeiten und Händigkeit andererseits. Diese Hinweise stammen aus prä- und postpubertären klinischen Stichproben, wie beispielsweise Frauen mit CAH, sowie aus Untersuchungen normaler Kinder (Übersicht in Hines 2004). Im Hinblick auf die Ursachen von Transsexualität, führt die Hypothese, dass eine gegen geschlechtliche Identität (teilweise) auf abnorme pränatale Einwirkung von Geschlechtshormonen auf das Gehirn zurückzuführen ist, dazu, bei FzM stärker männertypische Merkmale und Funktionen zu erwarten und bei MzF eher frauentypische Merkmale und Funktionen.

Im Bereich derjenigen kognitiven Fähigkeiten, bei denen Frauen besser abschneiden, zeigten effeminierte Jungen und Heranwachsende einen höheren verbalen als Handlungs-IQ in den Wechsler Intelligenztests. Darüber hinaus war auch die Score für den Faktor verbales Verständnis höher als für den Faktor Wahrnehmungsorganisation (Money

u. Epstein 1967). Obwohl Zucker u. Bradley (1995) bei 164 präpubertären Jungen und 25 Mädchen mit GIS keine Unterschiede zwischen Wechslers Verbal- und Handlungs-IQ fanden, stellten sie fest, dass die Jungen in zwei verbalen Subtests (Wortschatz und allgemeines Verständnis), die auf dem Faktor verbales Verständnis basierten, besser abschnitten als in zwei eher »räumlichen« Subtests (Mosaiktest und Figurenlegen). Im Vergleich mit einer klinischen Stichprobe und normalen Kontrollen schienen die Jungen mit GIS ein relatives Defizit bei räumlichen Fähigkeiten zu haben, jedoch keinen relativen Vorteil bei verbalen Fähigkeiten. Die Resultate anderer Studien sind jedoch inkonsistent und es muss angemerkt werden, dass die Wechsler-Skalen nicht zu dem Zweck konstruiert wurden, Konstrukte mit großen Geschlechtsunterschieden zu messen. In einer anderen Studie unterschieden sich die Werte von acht MzF-Transsexuellen im Embedded-figures-Test signifikant von einer männlichen, aber nicht von einer weiblichen Kontrollgruppe (La Torre et al. 1976).

**Funktionelle zerebrale Asymmetrie.** Beim Test lateralisierter Verarbeitung von visuell präsentierten verbalen und räumlichen Stimuli zeigten sich keine Unterschiede zwischen 12 FzM-Transsexuellen und Kontrollen (Herman et al. 1993). 10 männliche Kontrollpersonen zeigten stärkere Lateralisationsmuster für nonverbale (aber nicht für verbale) Stimuli als 13 MzF-Transsexuelle und 10 weiblichen Kontrollpersonen (Cohen u. Forget 1995). Auch Cohen-Kettenis et al. (1998) berichten über weibliche Muster kognitiver Funktionen und funktioneller zerebraler Asymmetrien bei MzF-Transsexuellen. In dieser Studie zeigten 44 MzF-Transsexuelle weniger funktionale zerebrale Asymmetrien bei der Verarbeitung auditiver verbaler Stimuli und gaben in einem Fragebogen geringere Lateralisierung an, darüber hinaus waren ihre Leistungen in einem verbalen Gedächtnistest besser als die von männlichen Kontrollen. Allerdings wurden bei der mentalen Rotation keine Unterschiede gefunden. Weil die Standardabweichungen groß und die Geschlechtsunterschiede in der männlichen und weiblichen Transsexuellen-Gruppe kleiner als in den weiblichen und männlichen Kontrollgruppen waren,

kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Resultate in einer größeren Stichprobe signifikant geworden wären. Unerwarteterweise zeigten die 34 FzM-Transsexuellen im Vergleich zur weiblichen Kontrollgruppe geringere anstatt stärkere Lateralisierung. In einem verbalen Gedächtnistest zeigten die FzM-Transsexuellen das vorhergesagte Muster geschlechtsuntypischer kognitiver Leistung, in visuell-räumlichen Fähigkeiten wurden jedoch keine Unterschiede gefunden. In einer späteren Studie, an der ausschließlich ein spezifischer Subtyp von Transsexuellen teilnahm (Transsexuelle, die sich von Partnern ihres eigenen biologischen Geschlechts angezogen fühlen) lag deren Leistung in visuell-räumlichen Aufgaben zwischen der normaler männlicher und weiblicher Kontrollgruppen (van Goozen et al. 2002).

**Händigkeit.** Mögliche Händigkeitsunterschiede zwischen gegengeschlechtlichen Individuen und Kontrollen wurden bei Kindern und Erwachsenen untersucht. Diesen Untersuchungen lag die Annahme zugrunde, dass pränatale Hormoneinwirkung sowohl GIS wie auch Nicht-Rechtshändigkeit erkläre, obwohl bereits andere Mechanismen zur Erklärung von (Nicht-)Rechtshändigkeit vorgeschlagen wurden (z. B. Annett 1985; Coren 1995). Bei 205 Jungen mit GIS wurde im Vergleich zu einer klinischen Kontrollgruppe und drei Populationsstudien mit gesunden Jungen (Zucker et al. 2001) häufiger Linkshändigkeit festgestellt. In anderen Untersuchungen wurden ebenfalls erhöhte Prozentzahlen für Nicht-Rechtshändigkeit bei unbehandelten erwachsenen MzF- und FzM-Transsexuellen festgestellt (Cohen-Kettenis et al. 1998; Green u. Young 2001; Herman et al. 1993; Orlebeke et al. 1992; Slabbekoorn et al. 2000; Watson u. Coren 1992; Wisniewski et al. 2005).

**Fingerlängenverhältnis.** Auch das Verhältnis der Länge von Zeigefinger zu Ringfinger (2. und 4. Finger, 2D:4D-Verhältnis) soll negativ mit pränataler Androgeneinwirkung korreliert sein, dieser Parameter wurde ebenfalls im Zusammenhang mit den Ursachen von Transsexualität untersucht. Es zeigte sich, dass das 2D:4D-Verhältnis bei MzF-Transsexuellen höher ist als bei normalen männlichen Kontrollpersonen (Schneider et al. 2006).

## Geburtsreihenfolge und Geschlechterverhältnis der Geschwister

**Geburtenreihenfolge.** Bei Männern scheint ein Zusammenhang zwischen der Anzahl älterer Brüder und der sexuellen Orientierung zu bestehen. Blanchard (2001) nennt dies den »Geburtsreihenfolgeeffekt von Brüdern«. Dieser Effekt wurde in drei Untersuchungen mit Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen mit geschlechtsbezogenen Problemen beobachtet. Bei Frauen konnte kein derartiger Effekt festgestellt werden. Blanchard (1997, 2001) postuliert, dass dieser Effekt die progressive Immunisierung der Mütter gegenüber Minor-Histokompatibilitäts-Antigenen, die mit dem Y-Chromosom verbunden sind (H-Y Antigene) widerspiegelt, die ab einer sehr frühen Entwicklungsphase des männlichen Fötus auf den Zelloberflächen vorhanden sind. Er nimmt an, dass die Antikörper der Mutter die Plazentaschranke überwinden und in das Gehirn des Fötus gelangen, wodurch eine typisch männliche Gehirnentwicklung verhindert wird. Da jeder nachfolgende männliche Fötus die mütterliche Immunisierung verstärkt, steigt die Wahrscheinlichkeit von Homosexualität bei später geborenen Söhnen. Nicht homosexuelle gegengeschlechtliche Personen zeigen diesen Geburtsreihenfolgeeffekt nicht, daher scheint er eher mit Homosexualität als mit gegengeschlechtlicher Identität zusammenzuhängen.

Im Gegensatz zu Jungen werden Mädchen mit GIS eher früh in einer Geschwisterreihenfolge geboren (Zucker et al. 1998). Zur Erklärung führen die Autoren an, dass frühgeborene Mädchen aktiver sind als später geborene (Eaton et al. 1989) und dass ältere Geschwister verbal und körperlich aggressiver sind als jüngere (Abramovitch et al. 1986). Diese Temperamentsmerkmale könnten früher geborene Mädchen zu maskulinen Verhaltensweisen und Interessen prädisponieren.

**Geschlechterverhältnis der Geschwister.** Das Geschlechterverhältnis von Geschwistern ist das Verhältnis von Brüdern zu Schwestern in einer gegebenen Gruppe. In hellhäutigen Populationen liegt das Geburtenverhältnis von männlichen zu weiblichen lebend geborenen Kindern bei 106:100. In den meisten Untersuchungen zur Geburtsreihenfolge wurde darüber hinaus das Geschlechter-

verhältnis der Geschwister berechnet. Für Mädchen oder Frauen mit GIS ergaben sich aus dem Geschlechterverhältnis keine deutlichen Hinweise. Blanchard (1997) stellte jedoch in einer Übersichtsarbeit zu den 13 Studien mit Männern fest, dass das Geschlechterverhältnis der Geschwister sich nur in einer kombinierten homosexuell weiblichen/transsexuellen Stichprobe (n=896) signifikant von 106 unterschied, nicht jedoch in homosexuellen (n=2365) oder heterosexuellen (n=5308) Stichproben. Er berechnete das Verhältnis älterer und jüngerer Geschwister und zeigte so, dass das Geschlechterverhältnis der Geschwister nicht nur durch eine große Zahl älterer Brüder geprägt war. Die femininen/transsexuellen Männer besaßen darüber hinaus mehr jüngere Brüder als jüngere Schwestern. Daher ist es möglich, dass die Befunde zum Geschlechterverhältnis von Geschwistern nicht mit der sexuellen Orientierung, sondern nur mit einer Identifikation mit dem anderen Geschlecht zusammenhängen.

Die Resultate verweisen außerdem auf eine besondere Art der Entwicklung von Geschlechtsproblemen, bei der sowohl ein später Platz in der Geburtsreihenfolge wie auch eine große Zahl an Brüdern von Bedeutung sind. Blanchard (1997) lieferte auch eine psychosoziale Post-hoc-Erklärung für diesen Befund: Eltern bemühten sich möglicherweise weniger um die »Maskulinisierung« eines femininen Sohnes, wenn bereits mehr Geschwister in der Familie vorhanden sind. Alternativ könnten die hohen Geschlechterverhältnisse der Geschwister aus starken mütterlichen Immunreaktionen auf das H-Y-Antigen resultieren, da Zygoten, die stärkere mütterliche Immunreaktionen hervorrufen, bei der Einnistung bevorzugt werden. Daher könnten starke Immunreaktionen auf das H-Y-Antigen eine gegengeschlechtliche Identität und ein hohes Geschlechterverhältnis der Geschwister verursachen, wohingegen schwache Immunreaktionen lediglich Homosexualität verursachen könnten.

## Genetische Faktoren

Aus den betrachteten Untersuchungen kann gefolgert werden, dass hormonelle Faktoren bei der Entwicklung von GIS oder Transsexualität eine Rolle spielen. Es ist jedoch ebenfalls klar geworden,

dass Steroide in komplexe Regelkreise eingebunden sind und nicht exklusiv agieren. Die Entwicklung von Geschlechtsidentität muss als ein orchestrales Zusammenwirken verschiedener genetischer, hormoneller und soziopsychologischer Faktoren verstanden werden.

Numerische oder strukturelle **chromosomale Anomalien** wurden im Zusammenhang mit Transsexualität bereits seit langem vermutet, aber nie bewiesen. Sogar spezielle Analysen des Lokus des **Androgenrezeptors** auf Chromosom X<sub>q12</sub>, der geschlechtsbestimmenden Region (SYR) auf Chromosom Y<sub>p11.3</sub>, sowie des **Azoospermien-Faktors** (AZF) auf dem langen Arm des Y-Chromosoms haben bei jeweils 30 transsexuellen Personen beider Geschlechter keine Mikrodeletionen aufgezeigt (Hengstschläger u. van Trotsenburg 2003). Nicht apparente strukturelle oder numerische Aberrationen sind bei Transsexuellen, ebenso wie in der allgemeinen Population, zufällig und daher nicht geeignet, die Diagnose in Frage zu stellen.

In einer verhaltensgenetischen Studie mit 309 Zwillingen (Kindern und Heranwachsenden) jedoch betrug die Prävalenz von GIS-Symptomen 2,3% und die geschätzte Heritabilität von GIS lag bei 62% (Coolidge et al. 2002). In zwei anderen Untersuchungen wurde eine erbliche Komponente für atypisches Geschlechtsverhalten festgestellt (Coolidge et al. 2002; Iervolino et al. 2005; Knafo et al. 2005).

Für verschiedene Krankheiten wie Arteriosklerose, Hypertonie, Osteoporose oder Thrombose, aber auch für neuropsychiatrische Störungen, wurden krankheitsrelevante polymorphe genetische Veränderungen (Polymorphismen) gefunden. Vor kurzem wurden **polymorphe Mutationen** auch im Zusammenhang mit möglichen Ursachen von Transsexualität genannt (Henningson et al. 2005). Henningson und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass ein langes Allel auf dem ER-beta-Gen die Anfälligkeit für Transsexualität erhöhen könne, und dass bestimmte Varianten von Genen (Polymorphismen), die für den Androgenrezeptor und Aromatase kodieren, ebenso wie ER-beta auch, das Risiko für Transsexualität erhöhen könnten. Größeres Wissen über Mutationen und Polymorphismen liefert in der risikobehafteten Situation transsexueller Personen, die quasi existenziell von

der Hormonersatztherapie abhängen, sicherlich eine gewisse Entlastung. Beispielsweise führt eine polymorphe Mutation (M158V) des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase zu einer geringeren Aktivitätsrate und damit zu einer erhöhten Langzeitbelastung mit östrogenaktiven Metaboliten. Diese Mutation tritt bei etwa 25% der weißhäutigen Bevölkerung auf, sie wurde in Zusammenhang mit hormonsensitiven Tumoren, Herzerkrankungen und der Wirksamkeit von Hormonersatztherapie in Zusammenhang gebracht. Bislang gibt es keine Hinweise darauf, dass eine polymorphe Mutation eines Enzyms, das an der Metabolisierung von Steroiden beteiligt ist, mit den Ursachen von Transsexualität zusammenhängt.

### Zusammenfassung

Die Resultate der bislang durchgeführten Untersuchungen weisen in keine einheitliche Richtung. Besonders bei FzM-Transsexuellen sind inkonsistente Resultate an der Tagesordnung. Beispielsweise konnten Haraldsen et al. (2003) die verschiedenen kognitiven Unterschiede zwischen Transsexuellen und Kontrollen nicht replizieren. Darüber hinaus scheinen die potenziellen Wirkungen von Geschlechtshormonen zwischen MzF- und FzM-Transsexuellen zu unterscheiden. Zum Test der Hypothese, dass Transsexualität auch durch Geschlechtshormone determiniert wird, sind multidisziplinäre Forschungsarbeiten mit größeren und homogeneren (Sub-)Gruppen von Transsexuellen erforderlich.

## 7.4 Verändern sich transsexuelle Gehirne nach der Geburt?

Untersuchungen zu Gehirnfunktionen von Transsexuellen sind nicht nur interessant, weil wir daraus neue Einsichten in die Entwicklung einer Geschlechtsidentitätsstörung gewinnen können, sondern auch weil sie die einzigartige Gelegenheit bieten, an körperlich gesunden Probanden die Wirkung von Steroiden des anderen Geschlechts auf Gehirnfunktionen zu studieren.

Derartige Untersuchungen sind ansonsten hauptsächlich bei gesunden Frauen über den Ver-

lauf ihres Menstruationszyklus und mit postmenopausalen Frauen vor und während Hormonersatztherapie durchgeführt worden. In diesen Studien sind jedoch die Veränderungen der Hormonnieveaus relativ klein, was die Untersuchung ihrer Effekte erschwert, wenn man zur Verbesserung der Ergebnisvalidität gleichzeitig andere Einflussquellen ausschließen will. Auch basierten insbesondere die frühen Studien auf Selbstauskünften der Frauen zu ihrem Menstruationszyklus, anstatt auf Erhebungen des Hormonstatus aus dem Blutplasma. Diese Methode lässt einige der Resultate fragwürdig erscheinen.

In aktuelleren Studien wurden stattdessen zur Ermittlung der spezifischen Zyklusphase Blutproben entnommen, weiterhin wurden geschlechtsspezifische Tests durchgeführt, um aktivierende Effekte von Östrogenen auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen. Hiermit konnten Veränderungen in bestimmten kognitiven Fähigkeiten über den **Menstruationszyklus** besser untersucht werden. Viele, jedoch nicht alle dieser Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen in kognitiven Aufgaben, in denen weibliche Personen normalerweise gut abschneiden, während der Midlutealphase bessere Leistungen zeigen als während den übrigen Zyklusphasen. Diese Resultate weisen darauf hin, dass verbale und feinmotorische Fähigkeiten durch Östrogen gefördert werden (Überblick in Sherwin 2003).

Bei **perimenopausalen Frauen** zeigten sich noch stärkere Hinweise auf aktivierende Hormonwirkungen. Der Beginn einer Östrogenbehandlung zum Zeitpunkt der Menopause oder kurz nach einer Ovariectomie stellt den besten Schutz für das Gedächtnis bei Frauen dar. Eine Östrogenbehandlung erst lange Zeit nach einer natürlichen Menopause hat kaum oder keine förderlichen Wirkungen auf kognitive Leistungen (Sherwin 2006). Umgekehrt ist die Leistung in visuellen und räumlichen Aufgaben (in denen normalerweise Männer besser abschneiden) bei Frauen in solchen Phasen ihres Menstruationszyklus besser, in denen das Östrogenniveau relativ niedrig ist. Interessanterweise zeigten sich Verbesserungen nicht nur in solchen Bereichen, in den bekanntermaßen Geschlechtsunterschiede auftreten (Überblick in Hines 2004).

Andere Untersuchungen wurden mit Personengruppen durchgeführt, die an angeborenen Er-

krankungen oder Veränderungen im Zusammenhang mit gestörter Synthese von Steroidhormonen leiden, z. B. an **idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus** (IHH). Männer mit idiopathischem Hypogonadismus zeigen im Vergleich zu Kontrollen und Personen mit erworbenem Hypogonadismus defizitäre räumliche Fähigkeiten (Hier u. Crowley 1982). Dieser Befund und die Beobachtung, dass Androgensatztherapie die räumlichen Fähigkeiten nicht verbessert, verweist auf einen dauerhaften »organisierenden« Einfluss von Androgenen auf das Gehirn, der vor oder während der Pubertät von Jungen stattfindet.

**Langzeitbehandlungen mit Geschlechtshormonen** in hoher Dosierung wurden bislang noch selten untersucht. Aus offensichtlichen ethischen Gründen können solche Untersuchungen nicht bei gesunden Probanden durchgeführt werden. Transsexuelle sind die einzigen gesunden Personen, die sich einer solchen Behandlung unterziehen. Für sie sind die körperlichen Auswirkungen, die den meisten Menschen als negative Nebenwirkungen erscheinen (z. B. tiefe Stimme und Bartwuchs bei Frauen und Gynäkomastie (Brustwachstum) bei Männern) positive Hauptwirkungen.

In mehreren Studien wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von Transsexuellen vor Beginn der **gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung** und 3–4 Monate danach verglichen. Man weiß, dass die untersuchten Funktionen empfindlich für Geschlechtsunterschiede sind und nimmt an, dass diese Unterschiede auf das Niveau zirkulierender Geschlechtshormone zurückzuführen sind. Die Hypothese lautete, dass gegengeschlechtliche Hormone die kognitiven Funktionen in Richtung des anderen Geschlechts verändern würden, da diese Funktionen mit dem Niveau der Geschlechtshormone zusammenhängen. Die in diesen Untersuchungen verwendeten Aufgaben messen räumliche und verbale Fähigkeiten und bestimmte Formen des verbalen Gedächtnisses. Van Goozen et al. (1994, 1995) stellten fest, dass sich einige geschlechtsspezifische Fähigkeiten nach der Hormonbehandlung veränderten. Nach Testosteronbehandlung verbesserten sich die visuell-räumlichen Fähigkeiten von FzM-Transsexuellen, während ihre Leistung in verbaler Flüssigkeit schlechter wurde. In der Untersuchung von 1995 wurden die Resultate rep-

liziert und zusätzlich auch MzF-Transsexuelle einbezogen. Die Blockade von Androgenrezeptoren und die Gabe von Östrogenen führten bei ihnen zu einer Verschlechterung der räumlichen Fähigkeiten und einer Verbesserung bestimmter verbaler Fähigkeiten.

In anderen Studien konnten diese Resultate jedoch nicht immer repliziert werden. Miles et al. (1998) fanden in Aufgaben zu verbaler Flüssigkeit und räumlichen Fähigkeiten keine Unterschiede zwischen einer Gruppe von 29 MzF-Transsexuellen mit Östrogenbehandlung und einer Gruppe von 30 MzF-Transsexuellen ohne Östrogenbehandlung. Slabbekoorn et al. (1999) untersuchten nicht nur kurzfristige, sondern auch langfristige Wirkungen der Hormone auf räumliche Fähigkeiten. Vor der Hormonbehandlung zeigten MzF-Transsexuelle bessere Leistungen in Aufgaben zu räumlichen Fähigkeiten als FzM-Transsexuelle. Bei einer zweiten Messung drei Monate nach Beginn der Hormonbehandlung war dieser Unterschied verschwunden. Nach dieser Zeit wurde die Hormonbehandlung für fünf Wochen vor dem operativen Eingriff ausgesetzt; hier wurden die räumlichen Fähigkeiten nochmals vor (dritter Messzeitpunkt) und nach Aussetzung der Hormonbehandlung (vierter Messzeitpunkt) getestet. Auf diese Weise wurde überprüft, ob die Effekte reversibel waren. Dies schien jedoch nicht der Fall zu sein. Die Resultate waren invertiert und die Unterschiede zwischen den MzF- und FzM-Transsexuellen hatte sich weiter vergrößert.

Van Goozen et al. (2002) untersuchten darüber hinaus die Interaktion zwischen potenziellen organisierenden und aktivierenden Hormonwirkungen auf räumliche Fähigkeiten. In dieser Studie wurden keine aktivierenden Effekte gefunden. Eine Ursache für die Unterschiede zwischen diesen und den früheren Resultaten liegt möglicherweise in den Merkmalen der untersuchten Stichprobe. In der Untersuchung von 2002 wurden lediglich homosexuelle Transsexuelle getestet (in der Literatur wird dieser Begriff für Transsexuelle verwendet, die sich von Personen desselben biologischen Geschlechts angezogen fühlen; die Ähnlichkeit zwischen dieser Gruppe und der vorher beschriebenen primären (early-onset) Transsexualität ist groß). Der Grund für diese Auswahl war, dass man in dieser

Studie auch potenzielle organisierende Effekte der Geschlechtshormone (siehe unten) untersuchen wollte und diese primär in der homosexuellen Gruppe erwartet wurden. Es ist möglich, dass die homosexuelle Patientengruppe weniger empfänglich für Veränderungen des Hormonniveaus ist als die nicht-homosexuellen Patienten.

Wisniewski et al. (2005) untersuchten 27 MzF-Transsexuelle, die Hormone über einen Mindestzeitraum von drei Monaten verwendeten. Sie testeten diese Gruppe mit den kognitiven Aufgaben »identische Bilder«, »mentale Rotation« und »visuelles Ortsgedächtnis« (building memory) und verglichen die Resultate mit einer männlichen Kontrollgruppe. Da sie keine Unterschiede in der Leistung zwischen diesen beiden Gruppen fanden, zeigten sich in dieser Untersuchung keine Hinweise auf aktivierende Effekte.

Eine mit MRI durchgeführte Studie (Hulshoff-Pol et al. 2006) zur Messung von Veränderungen in der Gehirnstruktur als Folge gegengeschlechtlicher Hormonbehandlung zeigte, dass – verglichen mit Kontrollen – eine Behandlung mit Antiandrogenen und Östrogenen die Gehirnvolumina von MzF-Transsexuellen auf weibliche Proportionen veränderte, während eine Androgenbehandlung bei FzM-Transsexuellen die Volumina des gesamten Gehirns und des Hypothalamus in Richtung auf männliche Proportionen veränderte.

Zusammengefasst bleibt es daher unklar, ob die Geschlechtshormone einen aktivierenden Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten ausüben, bei denen sich Geschlechtsunterschiede zeigen. Es gibt Hinweise darauf, dass Veränderungen infolge der Hormonbehandlung nur bei räumlichen Fähigkeiten auftreten. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind nicht selten auf bestimmte Merkmale der untersuchten Stichprobe zurückzuführen, wie beispielsweise auf den Subtyp von Transsexuellen. Es ist denkbar, dass bestimmte Subtypen empfindlicher auf hormonelle Einflüsse reagieren als andere. Obwohl es den Anschein hat, dass nach gegengeschlechtlicher Hormonbehandlung strukturelle Veränderungen im Gehirn auftreten, sind mehr Untersuchungen erforderlich, um die ersten Befunde in diesem Bereich zu untermauern.

Es gibt zunehmende, aber immer noch weitgehend indirekte Belege dafür, dass die Gehirne

mancher Typen von Transsexuellen (insbesondere MzF-Transsexuelle, die sich sexuell von Männern angezogen fühlen; van Goozen et al. 2002) pränatal einem atypischen Niveau von Geschlechtshormonen ausgesetzt waren. Jedoch reicht eine solche Hormoneinwirkung allein höchstwahrscheinlich nicht aus, um eine gegengeschlechtliche Identität zu entwickeln. Trotz gewisser maskuliner Interessen und Verhaltensweisen, bei 46,XX-CAH-Frauen beispielsweise, entwickelt die Mehrzahl keine Geschlechtsidentitätsstörung. Andererseits gibt es nur schwache Belege dafür, dass für andere Typen Transsexueller, beispielsweise für MzF-Transsexuelle, die sich sexuell von Frauen angezogen fühlen, die pränatale Hormoneinwirkung auf das Gehirn einen signifikanten Faktor darstellt.

Bei Frauen ist das Bild noch unklarer, sogar für FzM-Transsexuelle, die sich von Frauen angezogen fühlen (van Goozen et al. 2002). Bei ihnen sind Belege für die Hormonhypothese wesentlich uneinheitlicher als für ihre männlichen Pendanten. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass außer den organisierenden Hormonwirkungen noch andere biologische Faktoren zu Formen von gegengeschlechtlicher Entwicklung führen können. Beispielsweise wurde kürzlich gezeigt, dass bei Mäusen genetische Einflüsse auf die Gehirnentwicklung der Ausbildung der Gonaden vorausgehen. Daher sind Gonadenhormone wahrscheinlich nicht allein für Geschlechtsunterschiede in der Gehirnentwicklung verantwortlich (Dewing 2003, 2006). Beim Menschen wurde ein weiterer Mechanismus, nämlich die progressive Immunisierung von Müttern gegen H-Y-Antigene, als eine Erklärung für GIS bei Männern vorgeschlagen. Obwohl die vorhandenen empirischen Daten zu einem solchen Mechanismus passen, fehlen noch direkte Belege für diesen Mechanismus.

Aus Untersuchungen von Kindern mit GIS stammen Hinweise auf Umwelteinflüsse, insbesondere auf Einflüsse der Eltern. Die meisten dieser Kinder entwickeln sich jedoch später zu Homosexuellen und nicht zu Transsexuellen. Die Bedeutung dieser Befunde aus der Kindheit für das Verständnis von GIS bei Heranwachsenden und Erwachsenen ist daher nicht eindeutig (Cohen-Kettenis u. Pfafflin 2003). Es ist denkbar, dass Umweltmerkmale wie die Praxis der Kindererziehung,

die mit der Familienkonstellation und mit Psychopathologien der Eltern zusammenhängen, zu manchen, aber sicher nicht allen Formen von GIS führen können. Für die Entwicklung bestimmter, vielleicht milder Formen von Geschlechtsidentitätsstörungen könnten sie ein ausreichender Faktor sein. Für die Entwicklung anderer Formen sind Umweltfaktoren möglicherweise nicht ausreichend oder nicht einmal notwendig.

#### Fazit

Es ist unwahrscheinlich, dass Transsexualität durch einen einzigen psychologischen oder biologischen Faktor verursacht wird, auch wenn Hinweise vorliegen, dass genetische und hormonelle Faktoren eine Rolle spielen. Insbesondere gibt es zunehmende, aber weitgehend indirekte Belege, dass die Gehirne bestimmter Typen von gegengeschlechtlichen Personen (insbesondere MzF-Transsexuellen, die sich sexuell von Männern angezogen fühlen) pränatal einem atypischen Niveau von Geschlechtshormonen ausgesetzt waren. Jedoch reicht eine solche Hormoneinwirkung allein wahrscheinlich nicht aus, um eine gegengeschlechtliche Identität zu entwickeln. Obwohl es Anzeichen dafür gibt, dass Struktur und Funktion der Gehirne von Transsexuellen sich infolge der Hormonbehandlung verändern, sind noch weitere Untersuchungen nötig, um einschätzen zu können, ob solche Auswirkungen Implikationen für die Behandlung haben.

#### Literatur

- Abramovitch R, Corter C, Pepler DJ, Stanhope L (1986) Sibling and peer interactions: A final follow-up and a comparison. *Child Development* 57:217–229
- Annett M (1985) Left, right, hand and brain: The right shift theory. Erlbaum, Hillsdale
- Bailey JM, Zucker KJ (1995) Childhood sex-types behavior and sexual orientation: A conceptual analysis and quantitative review. *Developmental Psychology* 31:43–55
- Bakker A, van Kesteren P, Gooren LJG, Bezemer PD (1993) The prevalence of transsexualism in the Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 87:237–238
- Blanchard R (1997) Birth order and sibling sex ratio in homosexual versus heterosexual males and females. *Annual Review Sex Research* 8:27–67



- Blanchard R (2001) Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones Behavior* 40:105–114
- Bradley SJ, Blanchard R, Coates S, Green R, Levine SB, Meyer-Bahlburg HFL, Pauly IB, Zucker KJ (1991) Interim report of the DSM-IV Subcommittee on Gender Identity Disorders. *Archives of Sexual Behavior* 20:333–343
- Bryden MP (1988) Cerebral specialization: Clinical and experimental assessment. In: Boller F, Grafman J (eds) *Handbook of neuropsychology*. Elsevier, Amsterdam, pp 143–159
- Cauldwell DC (1949) Psychopathia transexualis. *Sexology* 16:274–280
- Coates S (1990) Ontogenesis of boyhood gender identity disorder. *J Am Ac Psychoanal* 18:414–438
- Cohen H, Forget H (1995) Auditory cerebral lateralization following cross-gender hormone therapy. *Cortex* 31:565–573
- Cohen-Kettenis PT (2005) Psychological long-term outcome in intersex conditions. *Hormone Research* 64 (Suppl 2):27–30
- Cohen-Kettenis PT, Pfäfflin F (2003) Transgenderism and intersexuality in childhood and adolescence: Making choices. Sage Publications, Thousand Oaks
- Cohen-Kettenis PT, Owen A, Bradley SJ, Kaijser VG, Zucker KJ (2003) Demographic characteristics, social competence, and behavior problems in children with gender identity disorder: A cross-national, cross-clinic comparative analysis. *J Abnorm Child Psychology* 31:41–53
- Cohen-Kettenis PT, van Goozen SHM, Doorn C, Gooren LJG (1998) Cognitive ability and cerebral lateralization in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 23:631–641
- Collaer ML, Hines M (1995) Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin* 118:55–107
- Coolidge FL, Thede LL, Young SE (2002) The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behavior Genetics* 32:251–257
- Coren S (1995) Family patterns in handedness: Evidence for indirect inheritance mediated by birth stress. *Behav Genet* 25:517–524
- Dessens AB, Slijper FM, Drop SL (2005) Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behavior* 34:389–397
- Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, van de Poll, N, Koppe JG, Boer K (1999) Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. *Arch Sex Behavior* 28:31–44
- Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E (2003) Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 118:82–90
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E (2006) Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biology* 16:415–420
- Di Ceglie D, Freedman D, McPherson S, Richardson P (2002) Children and adolescents referred to a specialist gender identity development service: Clinical features and demographic characteristics. *International Journal of Transgenderism* 6, [http://www.symposion.com/ijt/ijtvo06no01\\_01.htm](http://www.symposion.com/ijt/ijtvo06no01_01.htm)
- Dörner G, Rohde W, Schott GS, Schnabl C (1983) On the LH response to oestrogen and LHRH in transsexual men. *Exp Clin Endocrinol* 82:257–267
- Dörner G, Rohde W, Seidel K, Haas W, Schott GS (1976) On the evocability of a positive oestrogen feedback action on LH secretion in transsexual men and women. *Endokrinologie* 67:20–25
- Eaton, WO, Chipperfield, JG, Singbeil, CE (1989) Birth order and activity level in children. *Dev Psychol* 25:668–672
- Ellis L, Ebertz L (1997) Sexual orientation. Toward a biological understanding. Praeger, London
- Fisk NM (1973) Gender dysphoria syndrome (the how, what and why of a disease). In: Laub DR, Gandy P (ed) *Proceedings of the 2nd Interdisciplinary symposium on gender dysphoria syndrome*. Division of Reconstructive and Rehabilitation Surgery, Stanford University Medical Center, Stanford
- Fridell SR, Zucker KJ, Bradley SJ, Maing DM (1996) Physical attractiveness of girls with gender identity disorder. *Arch Sex Behavior* 25:17–31
- Goodman RE, Anderson DC, Bullock DE, Sheffield B, Lynch SS, Butt, WR (1985) Study of the effect of estradiol on gonadotropin levels in untreated male-to-female transsexuals. *Arch Sex Behavior* 14:141–147
- Gooren LJG (1986a) The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in heterosexual, homosexual and transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 63:583–588
- Gooren LJG (1986b) The neuroendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in the human is not sex specific but dependent on the hormonal environment *J Clin Endocrinol Metab* 63:589–593
- Gooren LJG (1988) An appraisal of endocrine theories of homosexuality and gender dysphoria. In: Sitsen JMA (ed) *Handbook of sexology, vol 6: The pharmacology and endocrinology of sexual function*. Elsevier, Amsterdam, pp 410–424
- Gorski, RA (2000) Sexual differentiation of the nervous system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) *Principles of neural science*, 4th ed. Mc Graw-Hill, New York, pp 1131–1148
- Green R (1974) Sexual identity conflict in children and adults. Basic Books, New York
- Green R (1987) The «sissy boy syndrome» and the development of homosexuality. Yale University Press, New Haven
- Green R, Young R (2001) Hand preference, sexual preference, and transsexualism. *Arch Sex Behavior* 30:565–574
- Halpern DF (1992) Sex differences in cognitive abilities (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Haraldsen IR, Opjordsmoen S, Egeland T, Finset A (2003) Sex-sensitive cognitive performance in untreated patients with early onset gender identity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 28:906–915
- Harris LJ (1992) Left-handedness In: Rapin I, Segalowitz SJ (eds) *Handbook of neuropsychology*. Elsevier, Amsterdam, pp 145–208
- Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association (2001) *The Standards of Care for Gender Identity Disorders*. 6<sup>th</sup> version; Symposion Publishing, Düsseldorf

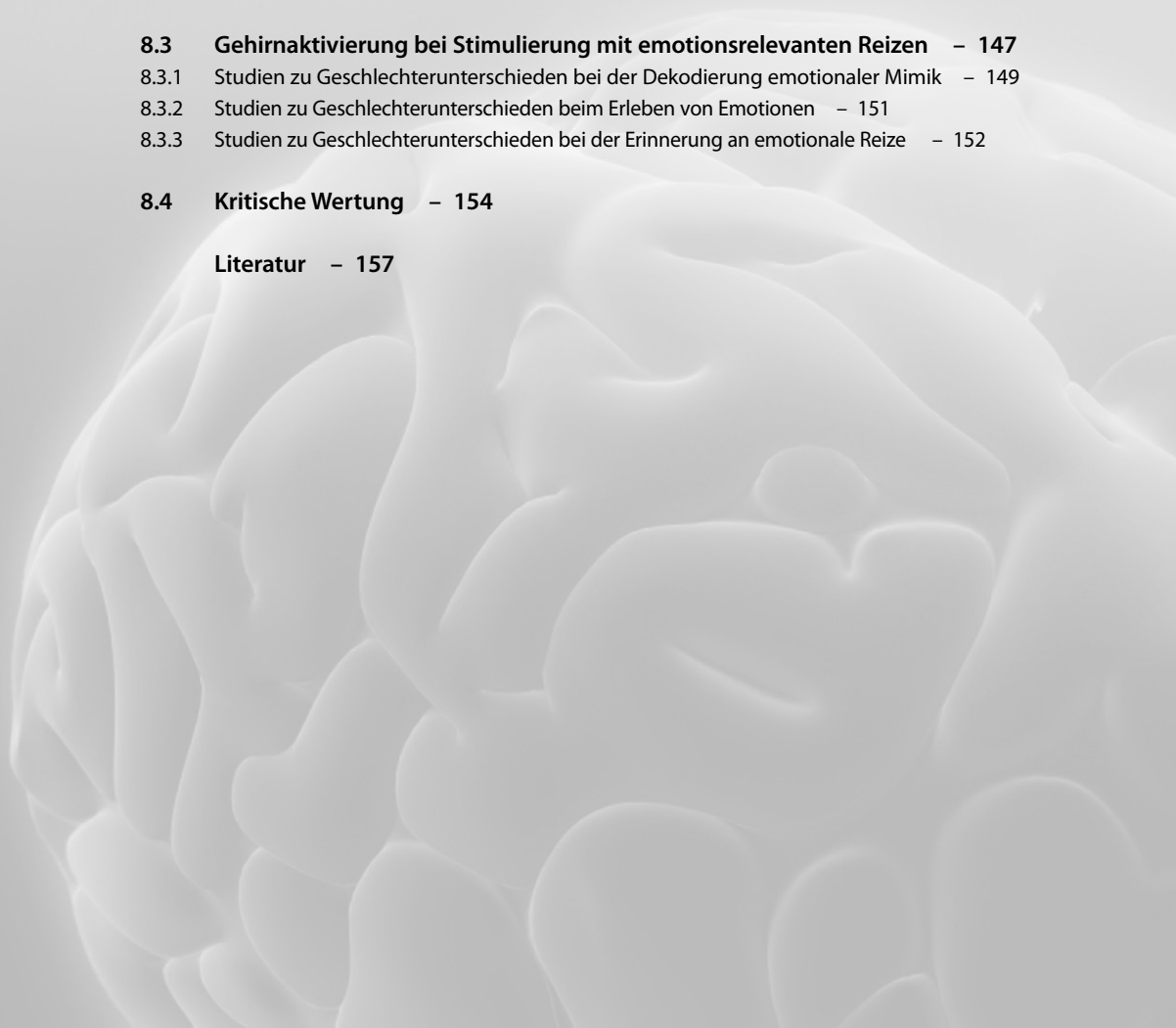
- Hengstschläger M, van Trotsenburg M, Repa C, Marton E, Huber JC, Bernaschek G (2003) Gonosomal aberrations and transsexualism. *Fertil Sterility* 79:639–640
- Henningson S, Westberg L, Nilsson S, Lundstrom B, Ekselius L, Bodlund O, Lindstrom E, Hellstrand M, Rosmond R, Eriksson E, Landén M (2005) Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 30:657–664
- Herman A, Grabowska A, Dulko S (1993) Transsexualism and sex related differences in hemispheric asymmetry. *Acta Neurobiol Exp* 53:269–274
- Hier DB, Crowley WF (1982) Spatial ability in androgen-deficient men. *New England J Med* 306:56–80
- Hines M (2004) *Brain gender*. Oxford University Press, London
- Hirschfeld M (1923) Die intersexuelle Konstitution. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen* 23:3–27
- Hulshoff Pol HE, Cohen-Kettenis PT, van Haren N, Peper JS, Brans RGH, Cahn W, Schnack HG, Gooren LJG, Kahn RS (2006) Changing your sex changes your brain: Influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol* 155:107–144
- Iervolino AC, Hines M, Golombok SE, Rust J, Plomin R (2005) Genetic and environmental influences on seks-typed behavior during the preschool years. *Child Development* 76:826–840
- Knafo A, Lervolono AC, Plomin R (2005) Masculine girls and feminine boys: Genetic and environmental contributions to atypical gender development in early childhood. *J Pers Soc Psychology*, 88:400–412
- Kruijver FP, Zhou J, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF (2000) Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85:2034–2041
- Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2002) Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *J Comp Neurology* 454:115–139
- Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2003) Estrogen-receptor- $\beta$  distribution in the human hypothalamus: Similarities and differences with ER $\alpha$  distribution. *J Comp Neurology* 466:251–77
- Landén M, Wälinder J, Lundström B (1996) Prevalence, incidence and sex ratio of transsexualism. *Acta Psychiatr Scand* 9:221–223
- La Torre RA, Gossmann I, Piper WE (1976) Cognitive style, hemispheric specialization, and tested abilities of transsexuals and nontranssexuals. *Percept Mot Skills* 43:719–722
- Linn MC, Petersen AC (1985) Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child Development* 56:1479–1498
- Marantz S, Coates S (1991) Mothers of boys with gender identity disorder: A comparison of matched controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30:310–315
- Mazur T (2005) Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behavior* 34:411–421
- Miles C, Green R, Sanders G, Hines M (1998) Estrogen and memory in a transsexual population. *Hormones and Behavior* 34:199–208
- Money J, Epstein R (1967) Verbal aptitude and eonism and prepubertal effeminacy: A feminine trait. *Transactions of the New York Academy of Sciences* 29, 448–454
- Orlebeke JF, Boomsma DI, Gooren LJG, Verschoor AM, van den Bree MJM (1992) Elevated sinistrality in transsexuals. *Neuropsychology* 6:351–355
- Quadros PS, Lopez V, De Vries GJ, Chung WCJ, Wagner CK (2002) Progesterone receptors and the sexual differentiation of the medial preoptic nucleus. *J Neurobiol* 51:24–32
- Rekers GA, Morey SM (1989) Sex types body movements as a function of severity on degree of gender disturbance in boys. *J Psychol Hum Sex* 2:183–196
- Rekers GA, Mead SL, Rosen AC, Brigham SL (1983) Family correlates of male childhood gender disturbance. *J Genet Psychology* 142:31–42
- Roberts CW, Green R, Williams K, Goodman M (1987) Boyhood gender identity development: A statistical contrast between two family groups. *Dev Psychology* 23:544–557
- Sandfort TGM (1998) Homosexual and bisexual behaviour in European countries In: Hubert MC, Bajos N, Sandfort TGM (eds), *Sexual behaviour and HIV/AIDS in Europe*. UCL Press, London, pp 68–105
- Schneider HJ, Pickel J, Stalla GK (2006) Typical female 2nd–4th finger length (2D:4D) ratios in male-to-female transsexuals – possible implications for prenatal androgen exposure. *Psychoneuroendocrinology* 31:265–269
- Seyler LE Jr, Canalis E, Spare S, Reichlin S (1978) Abnormal gonadotropin secretory responses to LRH in transsexual women after diethylstilbestrol priming. *J Clin Endocrinol Metabolism* 47:176–183
- Sherwin BB (2003) Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrinological Review* 24:133–151
- Sherwin BB (2006) Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience* 138:1021–1026
- Slabbekoorn D, van Goozen SHM, Sanders G, Gooren LJG, Cohen-Kettenis PT (1999) Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: A study of short term and long term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 24:423–447
- Slabbekoorn D, van Goozen SHM, Sanders G, Gooren LJG, Cohen-Kettenis PT (2000) The dermatoglyphic characteristics of transsexuals: Is there evidence for an organizing effect of sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 25:365–375
- Spijkstra JJ, Spinder T, Gooren, LJG (1988) Short-term patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion do not differ between male-to-female transsexuals and heterosexual men. *Psychoneuroendocrinology* 13:279–283
- Spinder T, Spijkstra JJ, Gooren LJG, Burger CW (1989) Pulsatile luteinizing hormone release and ovarian steroid levels in female-to-male transsexuals compared to heterosexual women. *Psychoneuroendocrinology* 14, 97–102
- van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, Van de Poll NE (1994) Activating effects of androgens

- on cognitive performance, causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. *Neuropsychologia* 32:1153–1157
- van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda, NH, van de Poll NE (1995) Gender differences in behavior: Activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 20:343–363
- van Goozen SHM, Slabbekoorn D, Gooren LJG, Sanders G, Cohen-Kettenis PT (2002) Organizing and activating effects of sex hormones in homosexual transsexuals. *Behav Neuroscience* 116:982–988
- Wallien MSC, van Goozen SHM, Cohen-Ketteris PT (2007) Physiological correlate of anxiety in children with gender-identity disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* (im Druck)
- Watson DB, Coren S (1992) Left-handedness in male-to-female transsexualism [Letter to the editor]. *J Am Med Assoc* 267:1342
- Wiesen M, Futterweit W (1983) Normal plasma gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone after diethylstilbestrol priming in transsexual women. *J Clin Endocrinol Metabolism* 57:197–199
- Wisniewski AB, Prendeville MT, Dobs AS (2005) Handedness, functional cerebral hemispheric lateralization, and cognition in male-to-female transsexuals receiving cross-sex hormone treatment. *Arch Sex Behavior* 34:167–172
- Wolfe SM (1990) Psychopathology and psychodynamics of parents of boys with a gender identity disorder. Unpublished doctoral dissertation. City University of New York
- Zhou J, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF (1995) A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378:68–70
- Zucker KJ, Bradley SJ (1995) *Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents*. Guilford Press, New York London
- Zucker KJ, Wild J, Bradley SJ, Lowry CB (1993) Physical attractiveness of boys with gender identity disorder. *Arch Sex Behavior* 22:23–36
- Zucker KJ, Lightbody S, Pecore K, Bradley SJ, Blanchard R (1998) Birth order in girls with gender identity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7:30–35
- Zucker KJ, Bradley SJ, Kuksis M, Pecore K, Birkenfeld-Adams A, Doering RW, Mitchell JN, Wild J (1999) Gender constancy judgments in children with gender identity disorder: Evidence for a developmental lag. *Arch Sex Behavior* 28:475–502
- Zucker KJ, Beaulieu N, Bradley SJ, Grimshaw GM, Wilcox A (2001) Handedness in boys with gender identity disorder. *J Clin Child Psychol Psychiatry* 42:767–776

# **Geschlechterdifferenzen in der Emotionalität aus der Sicht des Neuroimaging**

*Anne Schienle*

- 8.1 Geschlecht und emotionales Erleben – 144**
- 8.2 Emotionen und Gehirn – 145**
- 8.3 Gehirnaktivierung bei Stimulierung mit emotionsrelevanten Reizen – 147**
  - 8.3.1 Studien zu Geschlechterunterschieden bei der Dekodierung emotionaler Mimik – 149
  - 8.3.2 Studien zu Geschlechterunterschieden beim Erleben von Emotionen – 151
  - 8.3.3 Studien zu Geschlechterunterschieden bei der Erinnerung an emotionale Reize – 152
- 8.4 Kritische Wertung – 154**
- Literatur – 157**





Frauen sind emotionaler als Männer. Sie fürchten und ekeln sich stärker und sind öfter traurig. Diese Aussagen spiegeln das Laienverständnis über Geschlechterdifferenzen in der Emotionalität wieder, finden sich aber auch in der wissenschaftlichen psychologischen Literatur. Deshalb erscheint es nahe liegend, mittels bildgebender Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie einen Blick in das »emotionale Gehirn« zu werfen, um mögliche neurobiologische Grundlagen dieser Unterschiede aufzufinden. Im folgenden Kapitel wird der Frage nachgegangen, ob es geschlechterspezifische neuronale Korrelate der emotionalen Verarbeitung von Angst, Ekel und Traurigkeit gibt. Dabei werden drei unterschiedliche Prozesse näher betrachtet, nämlich das Emotionserleben, die Emotionserkennung sowie das Gedächtnis für emotional relevante Reize.

## 8.1 Geschlecht und emotionales Erleben

Unterscheiden sich Männer und Frauen im Erleben der Basisemotionen? In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass dem so ist. So berichten Frauen, im alltäglichen Leben häufiger und intensiver Angst zu empfinden, d. h. sie besitzen Fragebogendaten zufolge eine größere Ängstlichkeit (z. B. Egloff u. Schmukle 2004). Auch experimentelle Bedrohungsreize werden von Probandinnen negativer und erregender bewertet (Bradley et al. 2001). Ähnliches gilt für das aktuelle Ekelerleben sowie die Ekelempfindlichkeit, also die zeitlich stabile Neigung einer Person mit Abscheu und Widerwillen zu reagieren, die gemäß Selbstbeschreibungen beim weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt sind als beim männlichen (z. B. Schienle et al. 2002). Schließlich schildern Frauen häufiger, niedergeschlagen zu sein und stufen in Studien zur emotionalen Verarbeitung solche Bilder, die Verlust oder Krankheit darstellen als unangenehmer ein und beschreiben die dadurch gelöste Traurigkeit als intensiver, als dies Männer tun (Bradley et al. 2001).

Die aufgeführten Geschlechterdifferenzen finden sich nicht nur im »normalen« Emotionserleben, sondern lassen sich ebenso bei pathologischen Manifestationen ausfindig machen. Epidemiologische Studien konnten wiederholt nachweisen, dass solche psychischen Störungen, die durch intensive und schwer kontrollierbare Zustände der Angst

und Niedergeschlagenheit gekennzeichnet sind, häufiger in der weiblichen Bevölkerung vorkommen (z. B. Epidemiological Catchment Area Study, Regier et al. 1990; General Health Survey, Jacobi et al. 2002). Obwohl über die verschiedenen Studien hinweg eine große Streubreite der berichteten Prävalenzen vorliegt, besteht dennoch Übereinstimmung darin, dass Frauen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für **Angststörungen** wie spezifische Phobien, Panikstörungen/Agoraphobien, generalisierte Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen tragen (Regier et al. 1990).

Von Tierphobien (Spinnen, Schlangen) sind Frauen ca. 4-mal häufiger betroffen als Männer (Fredrikson et al. 1996). Bei der Panikstörung, bei der die Befürchtung, einen unerwarteten und unkontrollierbaren Angstanfall mit ausgeprägten körperlichen Symptomen zu erleiden im Vordergrund steht, was häufig zu situationsbezogenen Vermeidungsreaktionen führt (Agoraphobie), sind bis zu zwei Drittel der Patienten weiblich. Ein zu Ungunsten der weiblichen Bevölkerung verschobenes Erkrankungsrisiko ähnlichen Ausmaßes findet sich auch bei der generalisierten Angststörung, deren Leitsymptom übermäßige Sorgen sind. Schließlich reagieren Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer mit einer posttraumatischen Belastungsstörung nach einem einschneidenden Erlebnis (Übersicht in Schmidt-Traub u. Lex 2005). Insgesamt finden die verschiedenen epidemiologischen Studien des In- und Auslandes somit etwa

doppelt so häufig Angststörungen bei Frauen im Vergleich zu Männern.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich bei **depressiven Störungsbildern**. Sowohl Episoden einer Major Depression als auch chronische depressive Verstimmungen (Dysthymien) sind in der weiblichen Bevölkerung weiter verbreitet. Frauen erkranken 2- bis 3-mal häufiger an unipolaren Depressionen als Männer (Kessler et al. 2003; Wittchen 2004). Darüber hinaus weisen sie ein früheres Ersterkrankungsalter auf, haben mehr Rückfälle im Laufe ihres Lebens und unterscheiden sich demnach auch in der Syndromschwere (Wittchen 2004).

Obwohl keine psychische Störung explizit als »Ekelstörung« bezeichnet wird, existieren dennoch Syndrome, für die übersteigerte Ekelreaktionen kennzeichnend sind. Hierzu zählen vor allem Angststörungen wie Tierphobien und Waschzwänge, bei denen das ausgeprägte Vermeidungsverhalten häufig durch die Befürchtung einer Kontamination, also Ekel, motiviert ist. Wie bereits vorher beschrieben, überwiegen diese Störungen in der weiblichen Bevölkerung.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Daten zum alltäglichen emotionalen Erleben, zu Einstufungen der affektiven Qualität von experimentellen Stimuli sowie zum Vorkommen psychischer Störungen, wie sie in epidemiologischen Untersuchungen erfasst werden, auf subjektiven Darstellungen der Befragten basieren. Die berichteten Unterschiede im emotionalen Erleben könnten daher auch auf Differenzen in der affektiven Expressivität zurückgehen. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass Frauen eine markantere emotionale Mimik aufweisen und bereitwilliger über ihr emotionales Erleben Auskunft geben (Kring u. Gordon 1998). Dies mag auch ihre größere Bereitschaft erklären, bei psychischen Störungen therapeutische Hilfe anzunehmen (Schmidt-Traub u. Lex 2005).

Schließlich scheinen Frauen emotionale Ereignisse besser zu erinnern als Männer. Sie memorieren in Experimenten mehr emotionsrelevante Vorkommnisse innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens und produzieren diese Erinnerungen schneller sowie mit intensiveren Begleitemotionen (Seidlitz u. Diener 1998). Auch dieser Befund könnte die unterschiedlichen Berichte bezüg-

lich des emotionalen Erlebens von Männern und Frauen erklären.

Die Literatur belegt somit Geschlechterunterschiede im emotionalen Erleben, der emotionalen Expressivität und der Gedächtnisleistung für emotionale Ereignisse. Für alle drei Bereiche könnte es neurobiologische Korrelate geben.

## 8.2 Emotionen und Gehirn

Reagieren weibliche und männliche Gehirne unterschiedlich auf emotional relevante Reize? Bevor dieser Frage nachgegangen wird, sollen zunächst allgemeine neurobiologische Emotionsmodelle (Adolphs 2002; Davidson et al. 1999, 2000; Rolls 1999, LeDoux 1996, 2000; Damasio 1999, 2000) beschrieben werden.

Übereinstimmung besteht bei allen Theorien darin, dass eine evolutionsbiologische Herkunft von Emotionen und deren Verankerung in spezifischen Strukturen bzw. Netzwerken im Gehirn angenommen wird. Emotionen haben dabei die Funktion, den Organismus darauf vorzubereiten, adäquat mit der Umwelt zu interagieren. Im Rahmen von Furchtreaktionen geht es darum, lebensbedrohliche Reize schnell und zuverlässig zu identifizieren, um dann auf sie mit Verhaltensmustern wie Flucht, Bewegungsstarre, Unterwerfung oder Aggression rasch, situationsgerecht und flexibel zu antworten. Auch Ekel stellt eine sinnvolle Reaktion des Organismus auf eine Bedrohung dar, nämlich auf die Gefährdung durch unbekömmliche oder giftige Nahrung; er ist mit spezifischen Reaktionskomponenten wie Übelkeit und Erbrechen verknüpft. Schließlich tritt Traurigkeit als Reaktion auf Trennung und Verlust auf. Die adaptive Funktion besteht in der Auslösung von Hilfereaktionen bei anderen Individuen, wodurch die soziale Verbundenheit und Gruppenzugehörigkeit gefördert wird. Zusätzlich motiviert Kummer, wie Ekel und Angst auch, die Person selbst, etwas zur Ursachenbeseitigung der Negativemotion beizutragen (Izard 1999).

Aufgrund dieser basalen bioregulatorischen Emotionsfunktionen liegt es nahe anzunehmen, dass sich im Laufe der Evolution neuronale Schaltkreise für die Dekodierung von Bedrohungsrei-

zen sowie für eine effiziente Verhaltenssteuerung entwickelt haben. Zurzeit gibt es jedoch keine einheitliche Vorstellung darüber, wie eine solche emotionale Verarbeitung im Gehirn organisiert ist, sondern es bestehen unterschiedliche, sich zum Teil ausschließende Konzeptionen. Dazu zählen:

- Funktionelle Asymmetrien beider Hemisphären
- Spezifische Emotionsprozessoren im Gehirn
- Integrative zentrale Netzwerke

Ein Hauptvertreter der Annahme einer **lateralisierten Verarbeitung** von emotionsrelevanten Reizen ist Richard Davidson (Überblick bei Davidson et al. 2000). Er postuliert, dass es beim Erleben solcher Gefühle, die Annäherungsverhalten motivieren (z. B. Freude, Ärger) zu einer relativen Zunahme der Aktivierung in der linken Hemisphäre kommt. Das komplementäre rechtshemisphärische Reaktionsmuster zeigt sich dann, wenn das Rückzugssystem involviert wird, also Emotionen wie Angst oder Traurigkeit erlebt werden. Relevant für die Verarbeitung der verschiedenen Emotionen ist nach diesem Ansatz vor allem der **Präfrontalkortex**. Gestützt wird das Modell durch zahlreiche Experimente, die als Methode das Elektroenzephalogramm verwendeten, sowie durch Läsionsstudien, bei denen Schädigungen des linken Präfrontalkortex gehäuft mit dem Auftreten depressiver Symptome gepaart waren. Neben dem aktuellen Erleben positiver und negativer Emotionen, die nach Davidson auf einer funktionellen frontalen Asymmetrie basieren, nimmt er weiterhin an, dass es hier auch zeitlich stabile Aktivierungsmuster gibt, die erklären können, warum eine Person zu einem bestimmten »affektiven Stil« neigt, also eher »Annäherungs- oder Rückzugsstimmungen« hat bzw. vulnerabel für bestimmte psychische Störungen ist, wie Depressionen oder Angststörungen.

Im Modell von LeDoux (1996, 2002) wird eine spezifische Hirnstruktur genannt, die mit der Verarbeitung von Bedrohungsreizen beschäftigt ist, nämlich die **Amygdala**. Sobald dieser Kernbereich über den Thalamus Signale aus dem Wahrnehmungsapparat erhält, wird – ohne die Beteiligung des sensorischen Kortex – bereits hier entschieden, ob das Wahrgenommene eine aversive Qualität besitzt. Vom zentralen Nukleus der Amygdala gehen zahlreiche Verbindungen zu anderen Kerngebieten

aus, von denen die motorischen und vegetativen Komponenten der Angstreaktion gesteuert werden. Verarbeitungen dieser Art finden statt, bevor aus einfachen Sinneswahrnehmungen besondere Objektmerkmale herauskristallisiert, d. h. die ihnen eigene Bedrohlichkeit bewusst wahrgenommen wurde. In diesem automatisierten, raschen Verarbeitungsmodus liegt der biologisch-adaptive Vorteil begründet, und zwar im Sinne von rechtzeitig eingeleitetem Flucht- bzw. Angriffsverhalten. Es handelt sich also um ein emotionales Frühwarnsystem. Davon unabhängig erhält die Amygdala aus dem Neokortex Signale. Dadurch ist es möglich, wenn auch wesentlich langsamer, die akute Aversivität des Wahrgenommenen als solche bewusst zu erleben und die Vermeidungsstrategie daraufhin situationsgerecht zu gestalten. Insofern besitzt die Amygdala eine Schlüsselfunktion innerhalb eines zentralen Angstnetzwerkes.

Edmund Rolls (1999) vertritt ein **integratives neurobiologisches Emotionsmodell**, das im Wesentlichen auf der Basis tierexperimenteller Befunde entwickelt wurde. Er definiert Emotionen als Zustände, die durch positive bzw. negative Verstärker ausgelöst werden und sich in ein Zwei-Achsen-Schema einordnen lassen, dessen eine Achse die Darbietung, die andere Achse dagegen das Ausbleiben von Belohnung oder Bestrafung repräsentiert. Darüber hinaus wird berücksichtigt, ob ein Individuum in einer entsprechenden Situation eine aktive oder passive Verhaltensantwort zeigt. Auf diese Weise sind verschiedenste Emotionen beschreibbar und, auf Verstärkungskontingenzen bezogen, in eine funktionale Ordnung zu bringen. So entsteht Ärger, wenn aktiv auf das Ausbleiben oder die vorzeitige Beendigung einer Belohnung reagiert wird oder Traurigkeit, wenn lediglich eine passive Antwort möglich ist. Die neuronalen Bahnen, die für die emotionale Verarbeitung benötigt werden, involvieren nach Rolls (1999) sensorische Kortexes, die ihre Information zur Amygdala, zur Insula und zum orbitofrontalen Kortex (OFC) schicken. Insbesondere die Amygdala sowie der OFC sind mit der Dekodierung des Verstärkerwertes eines Reizes beschäftigt. Sie arbeiten nicht emotionspezifisch, sondern emotionsübergreifend.

Antonio Damasio (1999, 2000) postuliert in seinem Modell, dass beim Erleben von Emotio-

nen solche Hirnregionen aktiviert werden, die mit der **Repräsentation** und/oder der **Regulation des Körperzustandes** beschäftigt sind. Dazu gehören sowohl subkortikale (z. B. Hypothalamus, Hirnstamm) als auch kortikale Areale (z. B. anteriorer zingulärer Kortex (ACC), Insula, sekundäre somatosensorische Kortizes). Alle genannten Regionen erhalten auf direktem oder auch indirektem Weg Signale aus dem inneren Milieu, den Viszera und dem muskuloskelettalen System. Darüber hinaus sind Strukturen wie die Insula und der ACC nicht nur in der Lage, Informationen zu empfangen, sondern sind auch aktiv an der Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt. Es besteht somit eine enge Beziehung zwischen der Überwachung des aktuellen Körperzustandes und dem Gefühlsleben. Durch das Zusammenwirken der genannten Strukturen können unterschiedliche Erregungsmuster entstehen, die mit dem Empfinden spezifischer Emotionen einhergehen. Somit sind im Gehirn repräsentierte distinkte perzeptuelle Landschaften des Körperzustandes die Basis für das Erleben unterschiedlicher affektiver Qualitäten. Diese können zudem durch kortikale Einflüsse modifiziert werden, die u. a. von Strukturen wie dem orbitofrontalen Kortex ausgehen. Somit enthält das Konzept Damasio (1999, 2000) klare emotionsspezifische Komponenten, die sich mit der Annahme eines integrativen Gesamtsystems vereinen.

Darüber hinaus existieren verschiedene Vorstellungen bezüglich neuronaler Systeme, die für die **Emotionserkennung** wichtig sind (Übersicht bei Adolphs 2002). Dabei wird davon ausgegangen, dass eine große Anzahl unterschiedlicher Hirnstrukturen für die Wahrnehmung und Klassifizierung affektiv bedeutsamer Reize notwendig ist. Dazu zählen vor allem der okzipitotemporale Kortex, die Amygdala, der orbitofrontale Kortex, die Basalganglien und der Parietalkortex. Inwieweit bestimmte Hirnregionen auf die Analyse distinkter Emotionssignale spezialisiert sind, wird – wie auch für den Bereich des affektiven Erlebens – kontrovers diskutiert.

Schließlich arbeiten bei der **Enkodierung** von und der **Erinnerung** an emotional relevante Ereignisse solche Areale zusammen, die generell in Gedächtnisprozesse involviert sind, wie z. B. der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) oder der

Hippokampus, aber auch solche, die für die Dekodierung von Reizsalienz und -valenz entscheidend sind, wie die Amygdala (Cahill et al. 2001).

### 8.3 Gehirnavktivierung bei Stimulierung mit emotionsrelevanten Reizen

Wie dargelegt bestehen also unterschiedliche Vorstellungen darüber, wie die affektive Verarbeitung im Gehirn organisiert ist, und je nach zugrunde gelegtem Modell für ein spezifisches Experiment sind andere emotionsassoziierte Aktivierungsmuster zu erwarten. Da gerade bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) Einblicke in die neurobiologischen Komponenten der aktuellen emotionalen Verarbeitung ermöglichen, soll anhand von Experimenten, die diese Methoden verwendeten, geklärt werden, ob sich hierbei Geschlechterunterschiede auffinden lassen. Dabei werden im Folgenden insbesondere neuere Arbeiten betrachtet, die seit 2000 veröffentlicht wurden und sich mit folgenden Aspekten beschäftigten:

- Dekodierung emotionaler Reize (emotion recognition)
- Emotionales Erleben (feeling)
- Erinnerung an emotionale Stimuli (memory for emotion)

Das Standardparadigma für die Untersuchung der Emotionserkennung im Humanbereich besteht aus der **Präsentation emotionaler Mimik**. Den Probanden werden dabei Bilder dargeboten, auf denen Personen beispielsweise einen ängstlichen, traurigen, ärgerlichen oder angewiderten Gesichtsausdruck zeigen. Am häufigsten wurde hierzu das **Bilderset von Ekman und Friesen** (1976) verwendet. Analysiert man Reaktionen auf Emotionsausdruck, so interessiert den Forscher deren kommunikative Funktion. Mimische Signale können unter anderem wichtige Informationen über Bedrohungssignale liefern, ohne dass ein Individuum direkt dieser Bedrohung ausgesetzt sein muss (z. B. ängstliche Ausdrücke von flüchtenden Personen). Inwieweit bei der Analyse der mimischen Information auch emotionales Erleben beim Betrachter



ausgelöst wird, ist umstritten. Manche Autoren (z. B. Hatfield et al. 1994) gehen davon aus, dass emotionale Mimik »kontaminierend« wirkt. Dies bedeutet, dass durch Nachahmung des gesehenen Ausdrucks ein vergleichbares emotionales Empfinden im Beobachter entsteht, wobei es Hinweise dafür gibt, dass Frauen eine stärker ausgeprägte »emotionale Nachahmungsneigung« aufweisen als Männer (Hatfield et al. 1994).

In der Mehrzahl der Neuroimaging-Experimente zur Dekodierung affektiver Mimik wurde jedoch nicht erhoben, ob Emotionen tatsächlich induziert wurden. Einzelne Studien, in denen dies doch geschah, kamen zum Ergebnis, dass Freude-mimik noch am ehesten in der Lage war die Zielemotion im Empfänger auszulösen, während dies kaum gelang, wenn es sich um Expressionen von Angst oder Traurigkeit handelte (z. B. Kesler-West et al. 2001). Wurden Gesichtsausdrücke gezeigt, die Ärger widerspiegelten, provozierte dies eher Angst oder andere negative Gefühle beim Betrachter (Hatfield et al. 1994). Folglich gibt es keine direkte Übereinstimmung zwischen der gesendeten und der im Beobachter hervorgerufenen Emotion.

Die Mehrzahl der Befunde aus dem Neuroimaging-Bereich scheint für die Bedeutung spezifischer Hirnareale für die Dekodierung bestimmter emotionaler mimischer Signale zu sprechen. So wurde wiederholt eine distinkte **Amygdalaaktivierung** als Reaktion auf **Angstmimik** gefunden, während **Ekel** selektiv die **Insula** involvierte (z. B. Killgore et al. 2001, Phillips et al. 1997). Andere Arbeitsgruppen konnten diese Spezialisierung allerdings nicht nachweisen und fanden bei unterschiedlicher Mimik (Freude, Angst, Ekel) Amygdalareaktionen (Breiter et al. 1996; Winston et al. 2003). Interessanterweise sind die Aktivierungsdaten bezüglich Trauermimik so uneinheitlich, dass noch keine Hypothesen bezüglich eines spezifischen neuronalen Korrelates für diesen Reiztypus formuliert wurden (Phillips et al. 1998).

Neben der kommunikativen haben Emotionen auch eine motivierende Funktion, indem sie der Initiierung spezifischer Verhaltensprogramme dienen (Rolls 1999). Um bei den Teilnehmern von Emotionsexperimenten affektive Zustände auszulösen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Induktionsmethoden gewählt. So kamen akusti-

sche, gustatorische, olfaktorische und taktile **Emotionsauslöser** zum Einsatz; außerdem wurde mit Skripten gearbeitet, die emotionale Imaginationen leiteten. Am häufigsten wurden jedoch szenische Materialien verwendet, d. h. Bilder mit typischen Auslösern der Zielemotionen. Dazu zählen Szenen mit bedrohlichen Inhalten für Angst (z. B. Waffen, Raubtiere), mit abstoßenden für Ekel (z. B. Körperausscheidungen) oder mit Verlustthematik für Traurigkeit (z. B. Tod, Krankheit). Ein hierfür validiertes Stimulusset stellt das **International Affective Picture System** (IAPS; Lang et al. 1997) dar. Dieses ist allerdings nicht nach den Basiseemotionen, sondern nach den Dimensionen Valenz und Erregung organisiert.

Betrachtet man die Ergebnisse zu zentralen Aktivierungsmustern aufgrund emotionalen Erlebens, so ist die Befundlage weit weniger einheitlich als für den Bereich des Erkennens. So fanden einige Forscher, dass Szenen zur Angst- und Ekelinduktion dieselben Areale, nämlich die Amygdala und die Insula aktivierten, wie die korrespondierenden mimischen Signale (z. B. Phillips et al. 2000; Wicker et al. 2003). Andere Arbeitsgruppen wiesen demgegenüber eine Involvierung der Amygdala beim Erleben verschiedener Basiseemotionen, wie Angst, Ekel oder auch Freude nach (z. B. Damasio et al. 2000; Schienle et al. 2002). Somit halten sich die Belege für distinkte bzw. integrative Emotionsprozessoren im Gehirn die Waage. Als relevant für das Erleben von Traurigkeit wurden durch eine Metaanalyse zinguläre Areale identifiziert; die Emotionspezifität dieses Befundes ist jedoch fraglich (Phan et al. 2002).

Vergleichsweise wenige Arbeiten beschäftigten sich mit dem Bereich des »**emotionalen Gedächtnisses**«. Befunde aus Neuroimaging-Studien weisen daraufhin, dass die Amygdala für die Enkodierung emotionaler Stimuli und für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten bedeutsame Funktionen ausübt. So korrelierte die Langzeitgedächtnisleistung für affektiv bedeutsame Reize positiv mit der Amygdalaaktivierung während der Enkodierung (Cahill et al. 1996).

Am Beispiel von fMRT- und PET-Befunden soll nun im Folgenden geklärt werden, ob und in welchen Hirnregionen es geschlechtsabhängige Unterschiede in der Aktivierung beim Erkennen von

Emotionssignalen, beim affektiven Erleben und bei der Erinnerung an emotionale Reize gibt, wobei aus Gründen der Vergleichbarkeit ausschließlich solche Arbeiten vorgestellt werden, die visuelle Stimulation bzw. Imaginationstechniken einsetzen.

### 8.3.1 Studien zu Geschlechterunterschieden bei der Dekodierung emotionaler Mimik

#### Furcht

In einer fMRT-Studie gingen Killgore et al. (2001) der Frage nach, ob geschlechts- und altersabhängige Effekte in der Aktivierung limbischer Strukturen bei der Betrachtung von Bildern mit Angstmimik existieren. Die Probanden, 19 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen neun und 17 Jahren, betrachteten Angstgesichter bzw. ein Fixationskreis. Bei den 10 weiblichen Teilnehmern fand sich eine positive Korrelation des Alters mit der Aktivierungsdifferenz zwischen dorsolateralem Präfrontalkortex (DLPFC) und Amygdala, während bei den männlichen Teilnehmern ein entgegengesetzter Trend vorhanden war. Die Korrelationskoeffizienten unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren sehen das Ergebnis als Hinweis auf einen geschlechtsabhängigen Dimorphismus bei der Entwicklung präfrontal-amygdalärer Schleifen. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass das Alter in der weiblichen Stichprobe deutlich stärker streute und das Fehlen signifikanter Korrelationen in der männlichen Gruppe durch einzelne Ausreißerwerte erklärbar ist. Außerdem wurden keine weiteren Indikatoren für den körperlichen bzw. pubertären Entwicklungsstand der Probanden neben dem chronologischen Alter erhoben, so dass die Interpretation der Autoren gewagt scheint.

In derselben Arbeitsgruppe (Killgore u. Yurgelun-Todd 2001) wurden 13 erwachsene Probanden (sieben Männer, sechs Frauen) mit Angst- und Freudemimik konfrontiert, wobei nach jeder Präsentation zu entscheiden war, um welche dargestellte Emotion es sich handelte. Es zeigten sich keine geschlechtsbezogenen Reaktionsunterschiede der Amygdala bei der Betrachtung angstrelevanter Bilder relativ zu einer Fixationsbedingung. Darü-

ber hinaus war die Interaktion der Faktoren Geschlecht und Aktivierungslateralisierung statistisch nicht signifikant. Ein bedeutsamer Interaktionseffekt wurde allerdings während der Betrachtung von Freude-Mimik gefunden, der durch die stärkere rechtsseitige Amygdalaaktivierung der Männer bedingt war.

Die Verarbeitung von mimischen Angstsignalen bei Kindern war auch der Fokus einer fMRT-Studie von Thomas et al. (2001). 12 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 11 Jahren und vergleichbarem Tanner-Status (Index körperlicher und hormoneller Reifung) betrachteten zweimal hintereinander Bildersets mit ängstlich blickenden und affektiv neutralen Gesichtern. Relativ zu einer Fixationsbedingung wiesen beide Gruppen eine signifikante Amygdalaktivierung in der Angst- und Neutral-Bedingung auf. Die Gesichtsausdrücke waren in Dreiviertel der Fälle korrekt zugeordnet worden, wobei nicht berichtet wird, ob sich Jungen und Mädchen in der Klassifikationsleistung unterschieden. Mit der wiederholten Bilddarbietung nahm die Reaktionsamplitude ab, jedoch nur bei Jungen. Die Autoren vermuten deshalb, dass das Ausbleiben der Habituation in der weiblichen Stichprobe deren größere Sensitivität für Bedrohungsreize widerspiegelt.

Entwicklungsbezogene Geschlechterunterschiede bei der Verarbeitung mimischer Reize bildeten auch den Gegenstand der fMRT-Studie von McClure et al. (2004). Teilnehmer waren 17 Jugendliche im Alter zwischen neun und 17 Jahren sowie 17 Erwachsene (25–36 Jahre). Ihre Aufgabe bestand in der Betrachtung von Angst-, Ärger-, Freude- und Neutralmimik, wobei zu entscheiden war, wie intensiv der Sender die Emotion empfunden hatte. Beim Vergleich der Ärger- mit der Neutralbedingung zeigte sich, dass erwachsene Frauen (nicht aber Mädchen) stärkere Reaktionen der Amygdala und des orbitofrontalen Kortex aufwiesen als die männliche Stichprobe. Ein ähnlicher Befund ergab sich auch bei der Kontrastierung von Ärger und Angst. Die Analyse der subjektiven Beurteilungen der gesendeten Emotionen ergab keine Geschlechterdifferenzen. Es blieb jedoch offen, welche Emotionen in den Empfängern ausgelöst wurden. So kann – wie oben beschrieben – die Betrachtung eines feindseligen Gesichtsausdruckes

zu Angst führen; ebenso ist es aber auch möglich, dass mit Abscheu oder Ärger reagiert wird.

Tessitore et al. (2005) gingen der Frage nach, ob sich jüngere und ältere Menschen in der neuronalen Verarbeitung von Angst- bzw. Aggressionsgesichtern unterscheiden. Dabei war es die Aufgabe der beiden Stichproben (Gruppe 1: M = 67 Jahre, sieben Frauen, acht Männer; Gruppe 2: M = 25 Jahre, Geschlechterverhältnis 6:6) festzustellen, ob zwei emotionale Ausdrücke (Angst oder Ärger) mit einem Zielreiz übereinstimmen. In der Kontrollbedingung waren geometrische Figuren zu vergleichen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in der Genauigkeit, jedoch in der Geschwindigkeit der Aufgabenbewältigung mit einem Nachteil für die ältere Stichprobe. Die emotionalen Gesichtsausdrücke (Angst und Ärger) führten zu einer Aktivierung der Amygdala, des ACC sowie präfrontaler und parietookzipitaler Regionen. In keiner der beiden Altersgruppen waren dabei geschlechtsspezifische Aktivierungen feststellbar.

Schließlich sei noch auf zwei fMRT-Arbeiten zur Verarbeitung ängstlicher Gesichtsausdrücke verwiesen (Monk et al. 2003; Nelson et al. 2003), bei denen die Autoren – ohne näher auf die Befunde einzugehen – keine Hinweise dafür fanden, dass der Faktor Geschlecht die Hirnaktivierung beeinflusste.

### Trauer

Lee et al. (2002) führten eine fMRT-Studie zur Erkennung von Trauer- und Freudemimik durch. Den Probanden wurden Bildpaare bestehend aus jeweils einem neutralen und einem affektiven Ausdruck präsentiert, wobei mittels Knopfdruck anzuzeigen war, um welche Emotion es sich handelte. Die Autoren berechneten Analysen getrennt für Frauen (n=12) und Männer (n=12). Bei der Betrachtung von traurigen Gesichtern waren die männlichen Teilnehmer durch Aktivierungen in bilateralen frontalen, in rechtstemporalen Regionen sowie im rechten N. lentiformis gekennzeichnet; bei Frauen hingegen waren der linke N. lentiformis nebst linken parietalen und rechten okzipitalen Regionen involviert. Obwohl die Autoren beide Gruppen nicht direkt miteinander verglichen, schlussfolgerten sie, dass geschlechtsspezifische neuronale Kor-

relate der Dekodierung emotionaler Mimik existieren. In einer neueren Studie mit vergleichbarem Design (Lee et al. 2005) wurde ein anderes Aktivierungsmuster gefunden. Hier waren Männer (n=8) in beiden affektiven Bedingungen (Traurigkeit und Freude) durch eine rechtsseitige Insula- und linksseitige Thalamusaktivierung gekennzeichnet, die bei ihnen eine signifikant größere Ausdehnung hatte als bei Frauen (n=8).

Kesler-West et al. (2001) verwendeten ebenfalls Bilder mit Gesichtsausdrücken, die unter anderem Traurigkeit und Angst widerspiegelten. Nach der Beendigung des Scannens hatten die Probanden jedes Bild bezüglich der dargestellten Emotion klassifiziert sowie Intensitätseinstufungen dafür abgegeben. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen der weiblichen (n=10) und männlichen (n=11) Stichprobe. Außerdem hatten die Probanden berichtet, dass sie während der Betrachtung die Zieleemotionen nicht selbst erlebt hatten. Die fMRT-Daten beinhalteten, dass es in der Traurigkeits- relativ zur Freude-Bedingung bei den Männern zu einer linkshemisphärischen Aktivierung gekommen war, während es keine Lateralisierung bei den Frauen gab. Der Interaktionseffekt war statistisch signifikant.

### Ekel

Meines Wissens existiert nur eine einzige Arbeit zur Verarbeitung von Ekelmimik mit Testung von Geschlechterunterschieden (Schroeder et al. 2004). In diesem fMRT-Experiment hatten Frauen (n=10) und Männer (n=10) eine vergleichbare Aktivierung des insulären Kortex sowie medialer temporaler Regionen bei der Betrachtung von mimischen Ekelreizen gezeigt. In einer PET-Studie von Hall et al. (2004) wurden Reaktionen auf eine Kombination verschiedener Gesichtsausdrücke untersucht, unter denen sich auch Ekelmimik befand. Hier hatten acht Männer und acht Frauen die Aufgabe, eines von zwei Gesichtern mit emotionalem Ausdruck auszuwählen, welches einem dritten entsprach. Die Leistung bei dieser »emotion matching task« war bei beiden Geschlechtern über die Emotionskategorien Ekel, Freude, Traurigkeit, Ärger, Angst und Überraschung vergleichbar. Relativ zu einer Aufgabe, bei der die Identität der gezeigten

Gesichter überprüft werden musste, waren Frauen bei der Emotionszuordnung durch einen stärkeren zerebralen Blutfluss in der rechten Amygdala sowie im linken fusiformen Gyrus gekennzeichnet. Bei Männern zeigte sich mehr Aktivierung im rechtehemisphärischen medialen frontalen und superioren okzipitalen Gyrus. Dieses Reaktionsmuster sehen die Autoren als Resultat der eher analytischen Herangehensweise der männlichen Stichprobe bei der Verarbeitung emotionaler Mimik, da nur sie den medialen Präfrontalkortex nutzten, der für die Modulation und Inhibition emotionaler Reaktionen relevant ist. Beim Gruppenvergleich wurde allerdings ein für multiples Testen unkorrigiertes Kriterium verwendet.

### 8.3.2 Studien zu Geschlechterunterschieden beim Erleben von Emotionen

Damasio et al. (2000) führten ein PET-Experiment durch, in dem sich die Probanden an persönliche Episoden ihres Lebens erinnerten, die mit den vier Emotionen Freude, Traurigkeit, Ärger und Angst verknüpft waren. Die Zieleemotionen wurden mit ausreichender Intensität realisiert und waren im Vergleich zu einer affektiv neutralen Imagination mit Aktivierungsmustern assoziiert, die sowohl emotionsübergreifende als auch distinkte Komponenten aufwiesen. So fand sich über alle Emotionsbedingungen hinweg eine Zunahme der Durchblutung im Bereich der rechten Insula. Beim Erleben von Freude waren der rechte posteriore zinguläre Kortex und der rechte somatosensorische Integrationskortex aktiviert, während eine relative Deaktivierung in diesen Regionen bei Traurigkeit auftrat. Im Rahmen der Testung von Geschlechterunterschieden (16 Frauen, 16 Männer) gab es ein einziges statistisch signifikantes Ergebnis, das darin bestand, dass Frauen in allen Emotionsbedingungen eine stärkere Aktivierung der linken anterioren Insula gezeigt hatten.

Das Ziel der fMRT-Studie von Schneider et al. (2000) war es, bei den 26 Teilnehmern (13 Frauen, 13 Männer) Traurigkeit bzw. Freude auszulösen. Diese betrachteten dafür Bilder mit Darstellungen der Zieleemotionen durch Schauspieler mit der Instruktion, die Stimmung nachzuempfinden bzw.

deren Geschlecht zu bestimmen (Kontrollbedingung). Die ausgelöste Intensität der Emotionen wurde von den Probanden auf 5-stufigen Skalen bewertet und unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern. Männer zeigten jedoch während der Traurigkeits- relativ zu einer Ruhebedingung eine stärkere rechtsseitige Amygdalaaktivierung als Frauen; bei Freude ergaben sich keine Geschlechterunterschiede. Darüber hinaus war in der männlichen Stichprobe eine positive Korrelation zwischen erlebter Traurigkeitsintensität und rechter Amygdalaaktivierung ( $r=0,64$ ) feststellbar, die in der weiblichen nicht signifikant war ( $r=0,14$ ). Die Autoren schlussfolgern, dass eine traurige Stimmung bei Männern zu einer stärker fokussierten und lateralisierten Aktivierung führt.

In der fMRT-Studie von Hariri et al. (2001) wurden Szenen aus dem International Affective Picture System (IAPS, Lang et al. 1997) und Bilder mit Angst- und Ärger-Mimik verwendet. Sechs Frauen und sechs Männer betrachteten diese Reize sowie geometrische Figuren (Kontrollbedingung) während sie eine Zuordnungsaufgabe ausführten. Weder bei der Szenen- noch der Mimik-Bedingung ergaben sich Geschlechterunterschiede bezüglich der Amydalareaktion.

Das IAPS kam ebenfalls in der fMRT-Studie von Wrase et al. (2003) zum Einsatz. Eine weibliche und männliche Stichprobe mit jeweils 10 Probanden sahen affektiv neutrale, negative und positive Szenen. Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich der Bewertung der affektiven Qualität der Bilder, der Hautleitwert- und der Schreckreflex-Reaktionen während der Bildbetrachtung. Bei der Kontrastierung der hämodynamischen Reaktionen zwischen den Geschlechtern waren Männer durch eine intensivere Aktivität des inferioren und medialen frontalen Gyrus sowie der linken Amygdala bei positiven Bildern (Sport, Erotika) gekennzeichnet; ansonsten gab es keine geschlechtsbezogenen Unterschiede.

Sabatinelli et al. (2004) registrierten die Aktivität des visuellen Assoziationskortex mittels fMRT bei Stimulation durch IAPS-Bilder der Kategorien Erotik, Familie, Haushaltsgegenstände, neutrale und ärgerliche Gesichtsausdrücke, Bedrohungsszenen sowie Verletzungen. Die 14 untersuchten Männer reagierten stärker bei der Betrachtung von

erotischen Szenen als die 14 Frauen. Dies wird von den Autoren als selektiver Aufmerksamkeitseffekt interpretiert, der evolutionsbiologisch betrachtet einen Vorteil bezüglich der Partnerselektion bieten soll. Die zuvor gefundenen Geschlechterunterschiede derselben Arbeitsgruppe, die in der stärkeren Aktivierung visueller Areale bei Frauen während aversiver Stimulation bestanden, konnten nicht repliziert werden (Lang et al. 1998).

In einer fMRT-Untersuchung von Schienle et al. (2005) betrachteten 51 Männer und 41 Frauen Ekel und Angst auslösende Bilder. Nach den Einschätzungen der Probanden zufolge konnten beide Emotionen spezifisch ausgelöst werden, wobei Frauen angaben, diese intensiver zu fühlen. In den fMRT-Daten zeigten sich über das gesamte Gehirn betrachtet keine Geschlechterdifferenzen. Die Analyse von spezifischen emotionsrelevanten Hirnregionen im Rahmen von sog. Region-of-interest-Analysen erbrachte keine Gruppenunterschiede für die Ekel relevante Szenen, jedoch für solche der Kategorie »Angst«. Männer reagierten mit einer stärkeren bilateralen Aktivierung der Amygdala und des fusiformen Gyrus auf Bilder, die Bedrohungen durch menschliche Angreifer bzw. Tiere zeigten. Beide Geschlechter unterschieden sich während den Emotionsbedingungen nicht in der Lateralisierung der Aktivierung.

Eine Auswahl derselben Bilder war in einer Studie von Stark et al. (2003) verwendet worden, an der 10 Frauen und neun Männer teilnahmen. Hier gab es keinerlei statistisch signifikante Geschlechtereffekte. Ebenso unterschieden sich beiden Gruppen nicht in den subjektiven Ratings bezüglich der erlebten Angst und des Ekels.

Der Fokus der fMRT-Studie von Nitschke et al. (2006) lag beim Vergleich involvierter Hirnstrukturen während der Antizipation bzw. der tatsächlichen Präsentation aversiver Bilder (u. a. Verletzungen). Den Probanden (11 Frauen, 10 Männern) wurde in einer Vorbereitungsphase durch einen Signalreiz angezeigt, dass eine negative bzw. neutrale IAPS-Szene gezeigt würde. Sowohl während der Erwartung als auch während der Betrachtung der aversiven relativ zu den neutralen Bilder waren die Amygdala, die Insula, der ACC, der orbitofrontale Kortex (OFC) und der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) involviert. In keiner dieser Regionen

zeigten sich geschlechtsbezogene Aktivierungsunterschiede.

Schließlich gingen Wager et al. (2003) im Rahmen einer Metaanalyse von insgesamt 65 Neuroimaging-Studien der Frage nach, ob sich Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei der Verarbeitung von Reizen mit positiver und negativ Valenz ergeben. In beiden Valenz-Bedingungen zeigten Frauen eine stärkere Hirnstammaktivierung, während Männer generell eine ausgeprägtere Involvierung des linksseitigen inferioren frontalen sowie posterioren Kortex aufwiesen. Es konnte keine signifikante frontale Lateralisierung bezüglich positiver/negativer Valenz nachgewiesen werden, sondern je nach betrachteter Hirnregion waren die Aktivierungsasymmetrien unterschiedlich. Kritisch muss zu dieser Studie angemerkt werden, dass sich die Stichproben deutlich hinsichtlich der Geschlechterzusammensetzung und des Alters unterschieden. Darüber hinaus variierten die verwendeten emotionalen Stimuli (z. B. emotionale Worte, Filme, Gesichter, Szenen) und die zugeordneten Aufgaben für die Probanden (z. B. Klassifizierung, Emotionserleben, Erinnerung).

### 8.3.3 Studien zu Geschlechterunterschieden bei der Erinnerung an emotionale Reize

Im Rahmen einer PET-Untersuchung erfassten Cahill et al. (2001) die Amygdalareaktionen von 11 Männern und 11 Frauen auf emotionsrelevante (Ekel, Angst) und neutrale Filmsequenzen. Die beiden Stichproben hatten direkt nach der Betrachtung der insgesamt 24 Sequenzen vergleichbare affektive Einstufungen dafür abgegeben. Drei Wochen nach der Emotionsinduktion wurde überprüft, wie viele Filme erinnert werden konnten (freie Wiedergabe), wobei sich beide Gruppen nicht in der Anzahl unterschieden. Bei den Männern ergab sich eine positive Korrelation der rechtsseitigen Amygdalaaktivität mit der Gedächtnisleistung für emotionale Filme, während Frauen ein komplementäres Lateralisierungsmuster aufwiesen.

Die fMRT-Studie von Canli et al. (2002) ging ebenfalls der Frage nach, ob sich Männer und Frauen in der Evaluation und im Gedächtnis für

emotionale Reize unterscheiden. Dazu betrachteten 12 Männer und 12 Frauen zunächst negative und neutrale Bilder, die einzeln hinsichtlich der ausgelösten emotionalen Erregung eingestuft wurden. Drei Wochen nach dem Scannen fand ein Wiedererkennentest statt, bei dem neue und bekannte Bilder präsentiert wurden. Die Analyse der Verhaltensdaten erbrachte, dass Frauen mehr Bilder als stark erregend einstufen und diese besser erinnerten als Männer. Bei der Korrelation der Erregungseinstufungen mit der Gehirnaktivierung erwiesen sich verschiedene Regionen für beide Geschlechter als relevant; dazu zählten die linke Amygdala, die linke Insula, der linke ACC und präfrontale Areale. Nur bei Frauen gab es darüber hinaus eine positive Korrelation der Erregung mit der Hippokampus-, und nur bei Männern mit der Putamen-Aktivität. Weiterhin existierte eine geschlechtsspezifische Asymmetrie: In der weiblichen Stichprobe waren signifikant mehr links- im Vergleich zu rechtshemisphärischen Clustern aktiviert. Für hoch erregende Bilder bestand eine positive Korrelation der Erinnerungsleistung mit der linksseitigen Amygdalaaktivierung bei Frauen und mit der rechtsseitigen bei Männern, was die Autoren auf unterschiedliche Enkodierungsstrategien zurückführen. In beiden Geschlechtern erwiesen sich der ACC, präzentrale und okzipitale Regionen als wichtig für das korrekte Wiedererkennen. Somit gab es große Überschneidungen bezüglich evaluations- und erinnerungsbezogener Aktivierungen in beiden Geschlechtergruppen, aber auch einzelne klare Unterschiede.

In einer aktuellen fMRT-Studie der Arbeitsgruppe um Cahill (2004) wurde erneut untersucht, ob es geschlechtsspezifische Amygdalaeffekte bei einer emotionalen Gedächtnisaufgabe gibt. Zwölf Männer und 11 Frauen betrachteten affektiv relevante Bilder mit unterschiedlicher Intensität, während fMRT-Aufnahmen registriert wurden. Zwei Wochen später erfolgte die Durchführung eines Wiedererkennens-Test. Im Gegensatz zu früheren Studien (Canli et al. 2002) zeigten Männer eine überlegene Gedächtnisleistung für erregende Bilder. Bei ihnen war die Anzahl memorierter Bilder diesen Typus mit der Aktivierung der rechten Amygdala assoziiert, während es bei Frauen die linke war.

Van Stegeren et al. (2005) beschäftigten sich ebenfalls mit dem Gedächtnis für aversive Szenen im Rahmen einer fMRT-Studie. Die Probanden (15 Frauen, 15 Männer) hatten jedes Bild hinsichtlich der induzierten Erregung auf einer 4-stufigen Skala bewertet und zwei Wochen nach dem Scannen einen Gedächtnistest bezüglich der Bilder absolviert. In der Studie war unter anderem der Effekt eines Beta-Blockers untersucht worden; hier soll jedoch lediglich auf die Placebogruppe eingegangen werden. Die Ergebnisse beinhalteten, dass Frauen relativ zu Männern mehr Bilder als extrem intensiv eingestuft hatten. In beiden Geschlechtergruppen gab es vergleichbare positive Korrelationen zwischen der Gedächtnisleitung und der emotionalen Intensität der Bilder. Während der Betrachtung erfolgreich enkodierter Bilder zeigte sich eine linksseitige Amygdalaaktivierung bei Frauen, jedoch nicht bei Männern.

In der Studie von Sergerie et al. (2005) war es die Aufgabe der Probanden (neun Frauen, neun Männer), Schwarzweiß-Photographien zu betrachten, auf denen insgesamt 84 ängstliche, fröhliche oder neutrale Gesichtsausdrücke dargestellt waren. Die Instruktion dabei lautete, das Geschlecht der gezeigten Personen mittels Knopfdruck rückzumelden und sich jedes Bild einzuprägen. In einer zweiten Versuchsphase wurden diese Stimuli zusammen mit 84 neuen präsentiert, wobei zu entscheiden war, ob es sich um ein bekanntes oder zuvor noch nicht gesehenes Bild handelte. Ängstliche Gesichter wurden am besten memoriert. Bei der Kontrastierung von erinnerten vs. vergessenen emotionalen Bildern zeigte sich eine linkshemisphärische Beteiligung des dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC), die sich nicht zwischen den Geschlechtern unterschied.

Schließlich untersuchten Piefke et al. (2005) neuronale Korrelate des autobiographischen Gedächtnisses bei 10 Frauen und 10 Männern via fMRT. Von ihnen wurden persönliche Erinnerungen erfragt, die sich hinsichtlich zweier Faktoren unterschieden, nämlich der Zeit (Erinnerungen aus der Kindheit und der jüngeren Vergangenheit) und der Valenz (positiv und negativ). Die Berichte wurden in Sätzen zusammengefasst und visuell präsentiert. Über alle vier Bedingungen hinweg zeigten Frauen eine differentielle Aktivierung der

rechten Insula und des rechten DLPFC, während bei Männern der linke parahippokampale Gyrus involviert war. Dies wurde als Resultat geschlechtsspezifischer kognitiver Strategien bei der Gedächtnisabfrage gedeutet. In beiden Gruppen waren darüber hinaus der bilaterale posteriore zinguläre Kortex, temporookzipitale und hippokampale Regionen sowie der linke DLPFC beteiligt.

## 8.4 Kritische Wertung

Die Verwendung von bildgebenden Verfahren zur Untersuchung der neurobiologischen Basis von Geschlechterdifferenzen bei der Verarbeitung emotional relevanter Reize gilt heute als vielversprechender Forschungsansatz. Dabei wird häufig vom Vorliegen eines sexuellen Dimorphismus ausgegangen: Frauen reagieren demnach insbesondere auf negative Emotionsreize mit stärkerer neuronaler Aktivierung, während Männer eine deutlichere Aktivierungslateralisierung aufweisen. Damit soll die größere Emotionalität des weiblichen Geschlechts bzw. die unterschiedliche Herangehensweise von Männern und Frauen bei der Dekodierung affektiv bedeutsamer Reize erklärt werden.

Diese Aussage steht jedoch, gerade was den Neuroimaging-Bereich betrifft, auf einer schwachen empirischen Basis. So stellt Zald (2003) in seinem Übersichtsartikel zur Bedeutung der Amygdala für die emotionale Evaluation sensorischer Reize fest, dass eine Bewertung der Befundlage bezüglich des Vorliegens von Geschlechtereffekten schwierig ist, da nur etwa die Hälfte der durchgeführten Experimente mit bildgebenden Verfahren überhaupt gemischte Stichproben verwendete und lediglich in vereinzelten Untersuchungen gezielte Vergleiche der Amygdalaaktivierung zwischen den Geschlechtern angestellt wurden. Auch in der Meta-Analyse von Wager et al. (2003) mit insgesamt 65 fMRT- und PET-Emotionsstudien waren die Stichproben in 22 Fällen ausschließlich männlich und in 14 ausschließlich weiblich. Damit ist die Geschlechterdifferenzforschung im Bereich der affektiven Neurowissenschaften zurzeit noch völlig unzureichend.

In den wenigen Arbeiten, in denen direkte Vergleiche ausgeführt wurden, waren Geschlech-

terunterschiede über das ganze Gehirn hinweg betrachtet kaum vorhanden. Dies bedeutet, dass eine vergleichbare Gesamtaktivierung bei Männern und Frauen vorlag. Von einer evolutionsbiologischen Perspektive aus gesehen erscheint dies auch sinnvoll, da die korrekte Entschlüsselung primärer Emotionsauslöser (z. B. Angst- und Ekelreize) sowie eine adäquate Anpassungsreaktion darauf für beide Geschlechter gleichermaßen relevant ist. Wurden in Neuroimaging-Studien geschlechtsspezifische Effekte identifiziert, so betrafen diese in der Regel lokalisierte Aktivierungen. Für den Bereich der Emotionserkennung bezogen sich diese fast ausschließlich auf die Amygdala; darüber hinaus wurden vereinzelt Unterschiede in präfrontalen Regionen (DLPFC, OFC) detektiert (Killgore et al. 2001; Thomas et al. 2001; McClure et al. 2004). Auch bei Untersuchungen zum emotionalen Gedächtnis waren Geschlechterdifferenzen auf den Bereich des DLPFC und der Amygdala beschränkt (Cahill et al. 2001; Canli et al. 2001; Piefke et al. 2005; van Stegeren et al. 2005). Schließlich waren in Experimenten zum emotionalen Erleben Männer durch stärkere bilaterale Aktivierungen der Amygdala und des Gyrus fusiformis als Antwort auf Bedrohungsszenen gekennzeichnet (Schienle et al. 2005). Männer zeigten weiterhin intensivere hämodynamische Reaktionen auf erotisches Material im Bereich der linken Amygdala, des ventralen Präfrontalkortex und des visuellen Assoziationskortex (Sabatinelli et al. 2004; Wrase et al. 2003) sowie eine stärkere Involvierung der rechten Amygdala beim Erleben von Traurigkeit (Schneider et al. 2000). Über verschiedene Emotionsbedingungen hinweg (Angst, Freude, Traurigkeit, Ärger) war die linkshemisphärische Insula-Aktivierung bei Frauen größer als die bei Männern (Damasio et al. 2000).

Neben Geschlechterunterschieden in der Aktivierung emotionsrelevanter Hirnstrukturen wurde deren Lateralisierung untersucht. Gezielte Tests finden sich dabei aber nur selten in der Neuroimaging-Literatur (Cahill et al. 2004; Canli et al. 2002; Kesler-West et al. 2001; Killgore u. Yorgelun-Todd 2001; Nitschke et al. 2005; Schienle et al. 2005). In diesen Arbeiten zeigten sich zum Teil ausgeprägtere Lateralisierungen bei Männern im Vergleich zu Frauen (Kesler-West et al. 2001; Schneider et al.

2000), aber auch konträre geschlechtsspezifische Asymmetrien (Canli et al. 2002; Cahill et al. 2004) oder keine Differenzen zwischen Männern und Frauen (Killgore u. Yurgelun-Todd 2001; Nitschke et al. 2005; Schienle et al. 2005). Darüber hinaus traten geschlechtsunabhängige modellinkompatible Lateralisierungsmuster auf, wie linkshemisphärische Aktivierungen bei negativen Emotionen (Wager et al. 2003; Schienle et al. 2005).

Die Befunde sind somit uneinheitlich und schwer interpretierbar, auch deshalb, weil die gefundenen geschlechtsspezifischen Aktivierungen häufig keine Entsprechung in den Verhaltensdaten aufweisen. So ergaben sich in Experimenten zum emotionalen Erleben (Sabatinelli et al. 2004; Schneider et al. 2000; Wrase et al. 2003) keine Unterschiede bezüglich der Einstufungen der affektiven Bildqualitäten zwischen Männern und Frauen, obwohl Differenzen in neuronalen Aktivierungsmustern bestanden. In der Studie von Schienle et al. (2005) waren sogar gegensätzliche subjektive und hämodynamische Reaktionen zu verzeichnen; so hatte die weibliche Stichprobe die Bedrohungsszenen als erregender eingestuft, die männliche Stichprobe wies jedoch die stärkere Amygdalareaktion auf.

Im Falle der Gedächtnisleistung für affektiv bedeutsame Reize zeigten sich ebenfalls Divergenzen zwischen Neuroimaging- und Verhaltensdaten. Hier unterschieden sich Männer und Frauen nicht in der Performanz beim Wiedererkennen oder bei der freien Wiedergabe, es wurden jedoch differentielle Aktivierungseffekte gefunden (Cahill et al. 2001; Piefke et al. 2005). Ähnliches gilt für den Bereich der Klassifikationsleistung für emotionale Mimik, die in beiden Geschlechtergruppen trotz neuronaler Reaktionsunterschiede vergleichbar war (Kesler-West et al. 2001; McClure et al. 2004; Tessitore et al. 2005).

Was bedeuten demnach geschlechtsassoziierte Aktivierungsdifferenzen? Zunächst sei darauf hingewiesen, dass es im Rahmen psychophysiologischer Untersuchungen nicht ungewöhnlich ist, dass Indikatoren verschiedener Verhaltensebenen dissoziiert sind, d. h. dass der Verbalreport und somatische Reaktionen nicht übereinstimmen. Dies kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass einzelne Parameter durch unterschiedliche Zeitver-

läufe gekennzeichnet oder der Introspektion nur schwer zugänglich sind. Im Falle der differentiellen Rekrutierung der Amygdala bei Männern als Reaktion auf bedrohliche und sexuelle Stimuli lässt sich auch daran denken, dass Prozesse, wie z. B. Aufmerksamkeits- oder Orientierungsreaktionen abgebildet wurden. Demnach wären Männer lediglich attentiver für bestimmte Hinweissignale der Umwelt, insbesondere für solche, die die Fortpflanzung und Aggressionsbereitschaft betreffen, nicht aber emotionaler. Bei der Interpretation geschlechtsspezifischer Aktivierungslateralisierungen muss auch bedacht werden, dass diese auf unterschiedliche Weise zustande gekommen sein können. Es ist möglich, dass die Hemisphären von Männern und Frauen tatsächlich unterschiedlich involviert waren. Es ist jedoch auch vorstellbar, dass unterschiedliche lokale Aktivierungen und Deaktivierungen bei beiden Geschlechtern oder Unterschiede bei der Aufgabeninvolvierung (Motivation) vorhanden waren (Grabowsky et al. 2003). Selbst beim Auffinden von Geschlechtereffekten liegt deren Bedeutung somit nicht immer gleich auf der Hand.

Abschließend erscheint es noch notwendig auf methodische Probleme der aufgeführten Emotionsstudien einzugehen. Hier kam es vor, dass Aktivierungsmuster bei der Betrachtung emotionaler Mimik nur getrennt für Männer und Frauen untersucht wurden und augenscheinliche Divergenzen als Geschlechterunterschiede interpretiert wurden (Lee et al. 2002). Auch bei van Stegeren et al. (2005) wird von der Replikation geschlechtsbezogener amygdalärer Aktivierungsunterschiede bei einer emotionalen Gedächtnisaufgabe gesprochen, da Frauen eine über- und Männer eine unter-schwellige Aktivierung zeigten. Der direkte Vergleichstest fehlt jedoch. Schließlich wird das Auffinden signifikanter Rechts-Links-Unterschiede in der Gruppe der Männer, während diese in der weiblichen Stichprobe unterhalb der statistischen Signifikanzschwelle liegen, als Hinweis auf eine stärkere Lateralisierung der Männer interpretiert, obwohl die Interaktion der Faktoren Geschlecht und Lateralisierung nicht signifikant war (Killgore u. Yurgelun-Todd 2001).

Die genannten Untersuchungen bilden sicherlich Ausnahmen, doch auch wenn es Vergleichstests gab, sind diese zum Teil hinsichtlich der sta-



tistischen Standards hinterfragbar. So wurde in vielen Studien in bestimmten Hirnregionen nach geschlechtbezogenen Aktivierungsunterschieden gesucht. Dazu dienten so genannte Region-of-interest (ROI)-Analysen, in denen das Suchvolumen auf zuvor festgelegte Hirnareale beschränkt war. Dieses Vorgehen ist adäquat; häufig werden aber bei solchen ROI-Tests minimale und nicht für multiples Testen korrigierte Effekte berichtet (z. B. Fischer et al. 2004; Hall et al. 2004).

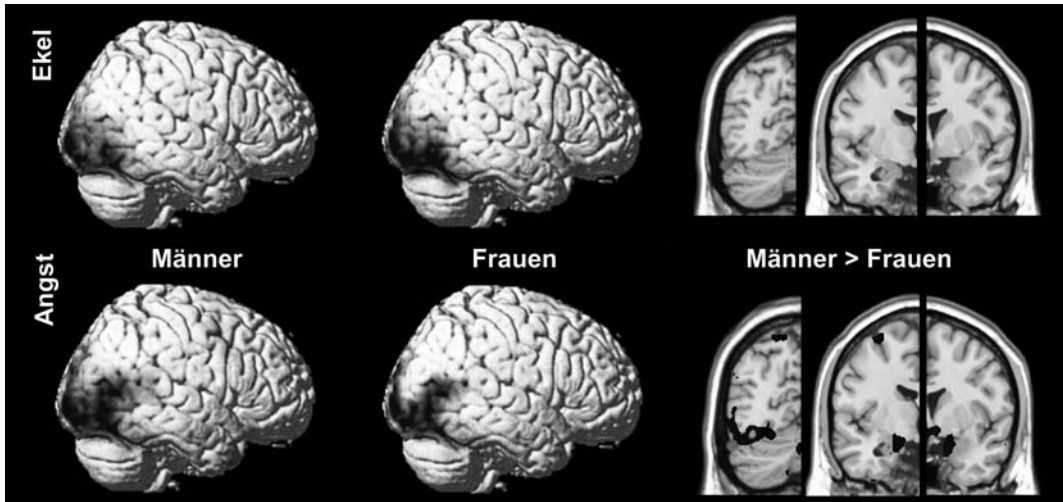
Dies mag zum Teil erklären, warum die Geschlechterbefunde zur emotionalen Verarbeitung in der Neuroimaging-Literatur heterogen sind und nur wenige Replikationen vorliegen. Allerdings muss auch bemerkt werden, dass sich die Designs der einzelnen Studien deutlich voneinander unterscheiden, was natürlich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Exemplarisch soll hier die Problematik der gewählten Kontrollbedingung in einem experimentellen Paradigma genannt werden. In den verschiedenen Arbeiten betrachteten die Probanden in der nicht affektiven Bedingung zum Teil Fixationskreise, neutrale Stimuli (Gesichter, Szenen), oder sie lasen Instruktionen. Da die Auswertung von Neuroimaging-Daten die Kontrastierung von jeweils zwei Bedingungen beinhaltet, ist die Wahl der Kontrollkondition entscheidend für das resultierende Aktivierungsmuster. Nachweislich kann auch die mit der Stimulation assoziierte Aufgabe das Aktivierungsmuster beeinflussen (z. B. Critchley et al. 2000). Es macht einen Unterschied, ob ein sog. »passive viewing« zum Einsatz kommt oder ob die Probanden eine bestimmte Aufgabe ausführen. Bei mimischer Stimulation bestand die typische Aufgabe in der Geschlechterdiskrimination, während bei Szenen oder Imaginationen mit Instruktionen gearbeitet wurde, die das Einfühlen bzw. Nachfühlen der Zielemotion implizierten.

Obwohl nur vereinzelte Hinweise auf geschlechtsspezifische Aktivierungen gefunden wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese dennoch in größerem Ausmaß als bisher nachgewiesen existieren. Ein Nichtauffinden von solchen Effekten könnte auf methodische Probleme zurückgehen, z. B. auf Schwierigkeiten bei der Erfassung des MR-Signals von sehr kleinen Strukturen, die sich in der Nähe von Gefäßen befinden. Auch die Verwendung generell sehr kleiner Stich-

proben ( $n \approx 10$ ) wirkt dem Auffinden geringfügiger geschlechtsassoziierter Aktivierungsunterschiede entgegen. Schließlich könnten die Unterschiede von komplexerer Natur sein als bisher angenommen. Neben einfachen Divergenzen in Intensität oder Lateralität der Aktivierung könnten sich Männer und Frauen bezüglich der Konnektivität bestimmter Hirnareale unterscheiden, also darin, wie zentrale Netzwerke zeitlich und funktional zusammenarbeiten. Solche Hypothesen sind jedoch zurzeit aufgrund noch nicht voll ausgereifter Auswertungsansätze nur schwer testbar. Darüber hinaus ist es vorstellbar, dass weitere Faktoren, wie Alter, Persönlichkeit, Lernerfahrungen u.ä. mit dem Geschlecht interagieren und so einfache Haupteffekte überdecken.

Schließlich wäre die Untersuchung von Individuen mit extremen Ausprägungen bzw. Dysfunktionen im emotionalen Erleben, Erkennen und Gedächtnis ein vielversprechender Ansatz zum Auffinden möglicher Geschlechterdifferenzen, der bisher jedoch kaum genutzt wurde. So liegen meines Wissens keine Neuroimaging-Studien zu Angststörungen, wie Tierphobien, posttraumatischen Belastungsstörungen, Panikstörungen und generalisierten Angststörungen vor, in denen Geschlechtervergleiche vorgenommen wurden. Solche Tests finden sich auch nur vereinzelt für den Depressionsbereich (z. B. Irwin et al. 2004). Hier besteht somit großer Forschungsbedarf.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ähnlichkeiten in der Gehirnaktivierung von Männern und Frauen bei der emotionalen Verarbeitung die Unterschiede deutlich übertreffen (Wager u. Ochsner 2005). ■ Abb. 8.1 illustriert diesen Befund. Dargestellt sind die Aktivierungen von 51 Männern und 41 Frauen bei der Betrachtung Ekel und Angst auslösender Bilder (Schienle et al. 2005). Dabei war die Gesamtaktivierung in beiden Gruppen über beide Bedingungen hinweg vergleichbar (links). Aktivierungsdifferenzen betrafen spezifische Hirnareale, nämlich die Amygdala und ein visuelles Areal (Gyrus fusiformis), die bei der Betrachtung von bedrohungsrelevanten Szenen bei Männern stärker rekrutiert wurden (rechts). Aus der Sicht des Neuroimaging werden Geschlechterdifferenzen in der Emotionalität somit häufig überschätzt.



■ **Abb. 8.1.** Gehirnaktivierung bei Männern und Frauen während der Betrachtung Ekel und Angst auslösender Szenen

### Fazit

Gegenstand dieses Kapitels bildeten Neuroimaging-Studien zu Geschlechterunterschieden im Emotionserlebnis, in der Emotionserkennung sowie im Gedächtnis für emotional relevante Reize. Die ausgewählten Untersuchungen beschäftigten sich mit visuellen Reizen, die den Basisemotionen Angst, Ekel und Traurigkeit zuzuordnen waren. Die kritische Betrachtung der Daten zeigte, dass sich die Aktivierungsmuster von Männern und Frauen weitgehend gleichen, und dass Abweichungen nur in geringem Ausmaß und unsystematisch vorhanden sind.

### Literatur

- Adolphs R (2002) Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 12:169–177
- Bradley MM, Codispoti M, Sabatinelli D, Lang PJ (2001) Emotion and motivation II: Sex differences in picture processing. *Emotion* 1:300–319
- Breiter HC, Nancy L, Etcoff P, Whalen J, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17:875–887
- Cahill et al. (1996) Amygdala activity at encoding correlates with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Science* 93:8016–8021
- Cahill et al. (2001) Sex-related differences in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory* 75:1–9
- Cahill et al. (2004) Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learning and Memory* 11:261–266
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD (2002) Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Science* 99:10789–10894
- Critchley H, Daly H, Phillips M, Brammer M, Bullmore E, Williams S, Van Amelsvoort T, Robertson D, David A, Murphy D (2000) Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: A functional magnetic resonance imaging study. *Human Brain Mapping* 9:93–105
- Damasio AR (1999) *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness.* Harcourt Brace and Company, New York
- Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLL, Parvizi J, Hichwa RD (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience* 3:1049–1056
- Davidson RJ, Irwin W (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Science* 3:11–21
- Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH (2000) Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin* 126:890–909
- Egloff B, Schmukle SC (2004) Gender differences in implicit and explicit anxiety measures. *Personality and Individual Differences* 36:1807–1815

- Ekman P, Friesen WV (1976) Pictures of facial affect. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
- Fischer H, Sandblom J, Herlitz A, Fransson P, Wright C, Bäckman L (2004) Sex-differentiated brain activation during exposure to female and male faces. *Neuroreport* 15:235–238
- Fredrikson M, Annas P, Fischer G, Wik P (1996) Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behaviour Research and Therapy* 34:33–39
- Grabowski TJ, Damasio H, Eichhorn GR, Tranel, D (2003) Effects of gender on blood flow correlates of naming concrete entities. *Neuroimage* 20:940–954
- Hall GBC, Witelson SF, Szechtman H, Nahmias C (2004) Sex differences in functional activation patterns revealed by increased emotion processing demands. *Neuroreport* 15:219–223
- Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR (2002) The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 17:317–323
- Hatfield E, Cacioppo JT, Rapson RI (1994) Emotional contagion. Cambridge University Press, Cambridge
- Irwin W, Anderle MJ, Abercrombie HC, Schaefer SM, Kalin NH, Davidson RJ (2004) Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain. *Neuroimage* 21:674–686
- Izard CE (1999) Die Emotionen des Menschen. Beltz, Weinheim
- Jacobi F, Wittchen H-U, Höltling C, Sommer S, Lieb R, Höfler M, Pfister H (2002) Estimating the prevalence of mental and somatic disorders in the community: aims and methods of the German National Health Interview and Examination Survey. *International Journal of Methods and Psychiatric Research* 11:1–18
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association* 289:3095–3105
- Kesler-West ML, Andersen AH, Smith CD, Avison MJ, Davis CE, Kryscio RJ, Blonder LX (2001) Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Cognitive Brain Research* 11:213–26
- Killgore WDS, Oki M, Yurgelun-Todd DA (2001) Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport* 12:427–433
- Killgore WDS, Yurgelun-Todd DA (2001) Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport* 12:2543–2547
- Kring AM, Gordon AH (1998) Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology* 74:686–703
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert B (1997) International Affective Picture System. Gainesville, Center for Research in Psychophysiology, University of Florida
- Lang PJ, Bradley MM, Fitzsimmons JR (1998) Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* 35:199–210
- LeDoux JE (1996) The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life. Simon & Schuster, New York
- LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annual Reviews in Neuroscience* 23:55–184
- Lee TMC, Liu H-L, Hoosain R, Liao W-T, Wu, C-T, Yuen KSL, Chan CCH, Fox PT, Gao J-H (2002) Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters* 333:13–16
- Lee TMC, Liu H-L, Chan CCH, Fang SY, Gao JH, (2005) Neural activities associated with emotion recognition observed in men and women. *Molecular Psychiatry* 10:450–455
- McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Zarahn E, Leibenluft E, Bilder RM, Charney DS, Ernst M, Pine DS (2004) A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation threat. *Biological Psychiatry* 55:1047–1055
- Monk CS, McClure EB, Nelson EE, Zarahn E, Bilder RM, Leibenluft E, Charney DS, Ernst M, Pine DS (2003) Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *Neuroimage* 20:420–428
- Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Zarahn E, Leibenluft E, Pine DS, Ernst M (2003) Developmental differences in neuronal engagement during implicit encoding of emotional faces: an event-related fMRI study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44:1015–1024
- Phan KL, Wager T, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331–348
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrews C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SCR, Gray JA, Davis AS (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expression of disgust. *Nature* 389:495–498
- Phillips ML, Bullmore ET, Howard R, Woodruff PWR, Wright IC, Williams SCR, Simmons A., Andrew C, Brammer M, David AS (1998) Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception. *Psychiatry Research, Neuroimaging* 83:127–138
- Phillips ML, Marks IM, Senior C (2000) A differential response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine* 30:1037–50
- Piefke M, Weiss PH, Markowitsch HJ, Fink GR (2005) Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Human Brain Mapping* 24:313–324
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS (1990) The epidemiology of anxiety disorders: The epidemiological catchment area (ECA) experience. *Journal of Psychiatric Research* 24:3–14
- Rolls E (1999) The brain and emotion. Oxford University Press, Oxford
- Sabatinelli D, Flaisch T, Bradley MM, Fitzsimmons JR and Lang PJ (2004) Affective picture perception: gender differences in visual cortex. *Neuroreport* 15:1109–1112
- Schienle A, Stark R, Walter B, Blecker C, Ott U, Sammer G et al. (2002) The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 13:2023–2026
- Schienle A, Schäfer A, Stark R, Walter B, Vaitl D (2005) Gender differences in the processing of disgust- and fear-inducing pictures: an fMRI study. *Neuroreport* 16:277–280

- Seidlitz L, Diener E (1998) Sex differences in the recall of affective experiences. *Journal of Personality and Social Psychology* 74:262–271
- Schmidt-Traub S, Lex T-P (2005) *Angst und Depression*. Hogrefe, Göttingen
- Schneider F, Habel U, Kesler C, Sallooum JB, Posse S (2000) Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Human Brain Mapping* 9:226–238
- Schroeder U, Hennenlotter A, Erhard P, Haslinger B, Stahl R, Lange KW, Ceballos-Baumann AO (2004) Functional neuroanatomy of perceiving surprised faces *Human Brain Mapping* 23:181–187
- Sergerie K, Lepage M, Armony JL (2005) A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *Neuroimage* 24:580–585
- Van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijjer JPA, Rombouts ARB (2005) Noradrenalin mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 24:898–909
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Das S, Weinberger DR, Mattay VS (2005) Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in elderly. *Psychiatry Research, Neuroimaging* 139:9–18
- Thomas KM, Drevets WC, Whalen PJ, Eccard CH, Dahl RE, Ryan ND, Casey BJ (2001) Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biological Psychiatry* 49:309–316
- Wager TD, Phan KL, Liberzon I and Taylor F (2003) Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19:513–531
- Wager TD, Ochsner KN (2005) Sex differences in the emotional brain. *Neuroreport* 16:85–87
- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet J-P, Gallese V, Rizzolatti G (2003) Both of us are disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40:655–664
- Wild B, Erb M, Bartels M (2001) Are emotions contagious? Evoked emotions while viewing emotionally expressive faces: quality, quantity, time course and gender differences. *Psychiatry Research* 102:109–124
- Winston JS, O'Doherty J, Dolan RJ (2003) Common and distinct responses during direct in incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage* 84–97
- Wittchen H-U (2004) Vortrag: Diagnostik und Epidemiologie depressiver Störungen. Regionalsymposium Depression. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Duisburg-Essen 17.07.2004
- Wrase J, Klein S, Gruesser SM, Hermann D, Flor H, Mann K (2003) Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: an fMRI study. *Neuroscience Letters* 348:41–45
- Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews* 41:88–123

# Riechen Frauen anders als Männer?

*Gerard Brand, Laurence Jacquot*

- 9.1 Einführung – 162**
- 9.2 Deskriptive Daten – 163**
  - 9.2.1 Sensibilität – 163
  - 9.2.2 Hedonische Valenz – 164
  - 9.2.3 Diskrimination – Identifikation – 164
  - 9.2.4 Gedächtnis – 165
  - 9.2.5 »Sonderfall Androstenon« – 166
  - 9.2.6 Anmerkungen zur Methodik – 167
- 9.3 Mögliche Ursachen – 168**
  - 9.3.1 Anatomische Unterschiede – 168
  - 9.3.2 Genetische Unterschiede – 169
  - 9.3.3 Hormonelle Unterschiede – 169
  - 9.3.4 Kognitive Unterschiede – 170
  - 9.3.5 Umweltunterschiede – 171
- Literatur – 171**



In der Forschung zu Geschlechtsunterschieden bei sensorischen Funktionen werden deren Beiträge zu individuellen Unterschieden betont. Welche Rolle das Geschlecht für die olfaktorische Wahrnehmung spielt, interessiert insbesondere die differenzielle Psychologie und biologische Disziplinen. Wir wissen inzwischen, dass interindividuelle Unterschiede bei olfaktorischen Fähigkeiten mit verschiedenen anderen Faktoren wie Alter, Krankheiten usw. zusammenhängen. Geschlechtsunterschiede scheinen allerdings ein komplexes und verwirrendes Terrain zu sein, das noch weitgehend unerforscht ist. In diesem Kapitel werden deskriptive Daten präsentiert, die zeigen, dass Frauen Männern in olfaktorischen Fähigkeiten überlegen sein können, insbesondere bei Identifikations- und Diskriminationsaufgaben. Obwohl ein Großteil dieser Studien methodische Schwächen aufweist, resultiert daraus doch die Frage nach den Ursachen dieses Geschlechtsunterschiedes. Die beiden gängigsten Hypothesen lassen vermuten, dass eine weibliche Überlegenheit in kognitiven Aufgaben bzw. größere Erfahrung bezüglich Geruchsstimuli bei Frauen existieren. Aktuelle Fortschritte in so unterschiedlichen Feldern wie Genetik oder Bildgebung des Gehirns könnten in der näheren Zukunft zu einem besseren Verständnis geschlechtsspezifischer Prozesse in der Olfaktion beitragen.

## 9.1 Einführung

Die Forschung zu menschlichen Wahrnehmungsleistungen hat den chemischen Sinnen Geschmack und Geruch im Vergleich zum Gehör, zum Gesichts- und Tastsinn bislang verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit gewidmet. In den letzten Jahren sind jedoch einige Publikationen zum Geruchssinn erschienen und haben diesem Mangel etwas abgeholfen. Verschiedene Untersuchungen beschäftigten sich mit physiologischen, psychologischen und behavioralen Aspekten. Typisch für die Geruchswahrnehmung sind große **interindividuelle Unterschiede** in der Reaktion auf Duftstoffe, zu denen verschiedene Faktoren beitragen. Die wichtigsten sind Alter und Geschlecht. Wie man inzwischen weiß, verändern sich die olfaktorischen Fähigkeiten mit zunehmendem Alter. Geschlechtsunterschiede bei olfaktorischen Fähigkeiten stellen dagegen ein komplexeres, verwirrenderes Feld mit mehr ungeklärten Aspekten dar (Brand u. Millot 2001). Die Forschung zu Geschlechtsunterschieden bei sensorischen Funktionen hat deren Beiträge zu interindividuellen Unterschieden betont (Velle 1992). Die

Vorstellung von Geschlechtsunterschieden bei olfaktorischen Fähigkeiten interessiert insbesondere die differenzielle Psychologie und die biologischen Disziplinen und lässt sich lang zurückverfolgen.

Die erste Forschungsarbeit zu diesem Thema stammt von Toulouse und Vaschide, die bereits im Jahre 1899 behaupteten, dass Frauen Männern hinsichtlich Sensibilität, Wahrnehmungs- und Diskriminationsfähigkeiten überlegen seien. Basierend auf einer Untersuchung von 237 Probanden beiderlei Geschlechts und verschiedenen Alters stellten sie anhand verschiedener Aufgaben fest, dass sich die olfaktorischen Fähigkeiten von Frauen früher entwickeln (Toulouse u. Vaschide 1899a, 1899b). In späteren Studien wurden zunächst

- die getesteten Gerüche (natürliche und synthetische Gerüche, Gerüche, die aus einem Molekül oder aus einer Mischung verschiedener Moleküle bestehen),
- die olfaktorischen Aufgaben (Entdeckung, Identifikation, Abruf) sowie
- die Untersuchungsmethoden (psychophysische, elektrophysiologische, bildgebende Methoden) variiert.

Noch später begann man damit, auch extrinsische Faktoren (z. B. kulturelle, pathologische Aspekte) zu analysieren.

In Untersuchungen des menschlichen Geruchssinnes wurde häufig ein Geschlechtseffekt gefunden. Der erste Teil dieses Kapitels präsentiert deskriptive Daten zu verschiedenen olfaktorischen Funktionen (Sensibilität, Diskrimination, Identifikation) und beschreibt, ob und in welchen Bereichen Geschlechtsunterschiede auftreten. Zusätzlich werden einige Anmerkungen zur Methodik gemacht. Da die genauen Ursachen der beobachteten Geschlechtsunterschiede in der olfaktorischen Wahrnehmung weiterhin ungeklärt sind, stellt der zweite Teil dieses Kapitels einige spekulative Erklärungen zu den möglichen Ursachen vor, für die verschiedene Faktoren verantwortlich sein können.

## 9.2 Deskriptive Daten

Während in einigen Studien Geschlechtsunterschiede in der olfaktorischen Wahrnehmung festgestellt wurden, fand man in anderen Untersuchungen keine Unterschiede – daher ist dieser Punkt umstritten. Ob Übereinstimmungen erzielt werden, hängt wahrscheinlich zum großen Teil von der Art der untersuchten Funktionen ab.

### 9.2.1 Sensibilität

**Geruchsschwellen** weisen eine extreme Variabilität zwischen Probanden auf, die interindividuellen Unterschiede bei der **olfaktorischen Sensibilität** sind jedoch im Durchschnitt relativ gering – von Krankheitsfällen und Alterungsprozessen abgesehen. Eine Reihe von Untersuchungen fanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bei der Wahrnehmungsschwelle für N-Butanol (Koelega 1970), Safrol (Koelega u. Köster 1974), Pyridin – einem Geruch nach verdorbener Milch – (Dorries et al. 1989) und Phenylethylalkohol (PEA) – einem Duft nach Rosen (Zatorre u. Jones-Gotman 1990). Stevens und O'Connell (1991) bestätigten dieses Resultat für PEA und fünf weitere Duftstimuli. Im Gegensatz dazu wurden Geschlechtsunterschiede in der Sensibilität für Pyridin und M-Xylen (Ko-

elega u. Koster 1974) und Amylacetat (Koelega 1994a,b) bereits bei 20-jährigen festgestellt. Die Überlegenheit von Frauen in Aufgaben, in denen Gerüche entdeckt werden sollen, scheint nicht kulturabhängig zu sein, sie wurde in vielen verschiedenen Ländern für die Gerüche von Rosen, Eugenol, Mercaptans und Amylacetat gefunden (Gilbert u. Wysocki 1987). Koelega (1979) konnte in seiner Untersuchung an 40 rechtshändigen Probanden keine Geschlechtsunterschiede bei den unilateralen Wahrnehmungsschwellen für Amylacetat finden. Zu denselben Resultaten kamen Zatorre und Jones-Gotman (1990) mit ihrer Untersuchung der unilateralen Wahrnehmungsschwelle für Phenylethylalkohol, ebenso wie Betchen und Doty (1998), die 66 Männer und 72 Frauen mit demselben Stimulus testeten. Pendse (1987) fand keine Leistungsasymmetrie der Nasenlöcher bei Männern, Frauen hingegen zeigten eine bessere Leistung mit dem rechten als mit dem linken Nasenloch.

Die Stichproben in Bildgebungsstudien sind normalerweise klein. In der fMRI-Untersuchung von Levy et al. (1997) mit einer Stichprobe von acht Frauen und neun Männern fand sich kein Geschlechtsunterschied bei der Intensitätseinschätzung der drei verwendeten Gerüche (Pyridin, Amylacetat und Menthon). Allgemein zeigten Frauen in den aktivierten Gehirnarealen eine schwächere Reaktion auf die Geruchsstimuli als Männer. Unterschiede in der Lokalisierung der Aktivierung wurden jedoch nicht gefunden. Yousem et al. (1999) verglichen in einem fMRI-Experiment die Gehirnaktivierungen rechtshändiger Frauen und Männer nach Stimulation des N. olfactorius. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Levy war die Aktivierung bilateraler inferofrontaler Regionen bei Frauen größer als bei Männern.

In einer neueren Studie verwendeten Olofsson und Nordin (2004) drei verschiedene Konzentrationen von Pyridin, um Geschlechtsunterschiede mittels psychophysikalischer (Intensitätseinschätzungen) und elektrophysiologischer (chemosensorische ereigniskorrelierte Potenziale, CSEKP) Methoden zu untersuchen. Die Resultate zeigten, dass Frauen Pyridin intensiver wahrnehmen als Männer, speziell in der höchsten Konzentra-

tion. Diese Geschlechtsunterschiede in der wahrgenommenen Intensität spiegeln sich in den chemosensorischen EKP, in denen bei Frauen mehr frühe Komponenten (P1, N1) auftraten. Außerdem war bei Frauen die Amplitude der P2/P3-Komponente (die späte positive Komponente) größer, was frühere Resultate bestätigte (Evans et al. 1995; Morgan et al. 1997). Für die Autoren zeigen diese Befunde, dass die beobachteten Geschlechtsunterschiede in der Wahrnehmung auf einem relativ hohen Niveau der neuralen Verarbeitung basieren. Lundström und Hummel (2006) erforschten geschlechtsspezifische Hemisphärenunterschiede bei olfaktorischen ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) mit einem Pfefferminzöl-Stimulus. Die Resultate zeigten keine signifikanten Unterschiede der olfaktorischen Sensibilität zwischen Männern und Frauen. Allerdings fand sich eine geschlechtsspezifische Hemisphärenasymmetrie: Bei Frauen waren die Amplituden über der linken Hemisphäre größer, bei Männern über der rechten.

## 9.2.2 Hedonische Valenz

Bei der olfaktorischen Wahrnehmung spielt die hedonische Valenz eine wesentliche Rolle. Die Charakterisierung eines Geruchs als angenehm/unangenehm ist bei jeder olfaktorischen Stimulation von großer Bedeutung, sie war jedoch kaum jemals Gegenstand von geschlechtervergleichenden Analysen. Geschlechtsunterschiede bei der Bewertung eines Geruchs als angenehm scheinen von der Art des Geruchs abhängig zu sein (Wysocki u. Gilbert 1989). Männer bewerten beispielsweise Amylacetat als angenehmer, Frauen Eugenol und Rosenduft. In der Untersuchung von Olofsson und Nordin (2004) wurde Pyridin von Frauen als unangenehmer bewertet als von Männern. In einer anderen Studie untersuchten Dijksterhuis et al. (2002) Geschlechtsunterschiede bezüglich der hedonischen Valenz von 16 verschiedenen Substanzen. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den hedonischen Bewertungen, allerdings fand sich bei Männern ein signifikanter Effekt des stimulierten Nasenloches, nicht jedoch bei Frauen. Bei Männern

führte die Stimulation des rechten Nasenloches zu einer höheren hedonischen Bewertung als die des linken.

Geschlechtsunterschiede konnten auch in der Intensitäts- und hedonischen Bewertung von **Körpergerüchen** gefunden werden. Im Vergleich zu Männern bewerten Frauen den Geruch von Achsel- und Vaginalsekretionen und Androstenon (einem Bestandteil von Schweiß) als intensiver und weniger angenehm (Doty et al. 1975; Doty 1987). Bei heterosexuellen Paaren bewerteten Männer den Geruch ihrer Partnerin stets als angenehm, während die Bewertung des Partnergeruchs durch die Frau kulturell bedingt variierte (Schleidt et al. 1981). Zur Identifikation ihres eigenen Körpergeruchs waren 59,4% der getesteten Frauen, aber nur 5,6% der Männer in der Lage (Platek et al. 2001). Hold und Scheidt (1977) stellten fest, dass der eigene Körpergeruch von Frauen als angenehm, von Männern dagegen als unangenehm bewertet wird.

## 9.2.3 Diskrimination – Identifikation

Im Gegensatz zu ihrer ausgeprägten Fähigkeit, Gerüche wahrzunehmen, ist die Fähigkeit von Menschen, einen individuellen **Geruch zu erkennen und zu identifizieren**, sehr begrenzt. Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen in der Identifikationsleistung wurden bereits beschrieben (Richman et al. 1992, 1995). Erwachsene Frauen zeigen marginal bessere Leistungen als Männer im Benennen einzelner Gerüche (Cain 1982; Doty et al. 1985; Oberg et al. 2002; Engen 1987). Über Geschlechtsunterschiede bei der Diskrimination der wahrgenommenen Geruchsqualität, einer Diskriminationsleistung höherer Ordnung, ist wenig bekannt (Gilbert et al. 1989). Für die weibliche Überlegenheit bei der Diskrimination von Geruchsqualitäten könnten zwei Faktoren in Betracht kommen. Zum einen spielen bei der Geruchsidentifikation verbale Fähigkeiten, in denen Frauen überlegen sind, eine Rolle. Zum anderen kommen Frauen im Allgemeinen bei der Hausarbeit, z. B. beim Kochen, häufiger mit olfaktorischen Reizen in Kontakt als Männer, so dass sie möglicherweise einfach mehr Erfah-



zung mit Geruchsstoffen haben (Klutky 1990). Es ist bekannt, dass die Sensibilität für bestimmte Gerüche bei Erwachsenen durch wiederholte Exposition verbessert werden kann (Doty 1991a). Weiterhin ist gut dokumentiert, dass Erfahrung die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Diskrimination bestimmter Gerüche steigern kann (Distel et al. 1997, 1999; Hudson 1999).

Hummel et al. (1998) verglichen Rechts- und Linkshänder und stellten fest, dass Frauen unabhängig von ihrer Händigkeit etwas bessere Geruchsdiskriminationsleistungen zeigten als Männer. Gilbert et al. (1989) verglichen die Fähigkeit, über beide Nasenlöcher separat wahrgenommene Gerüche als identisch zu erkennen. Dabei scheint die Asymmetrie der Nasenlöcher bei Männern größer zu sein als bei Frauen – ein Resultat, das auch von Millot und Brand (2000) bestätigt wurde. In weiteren Untersuchungen zeigten Frauen unabhängig von der Art des Geruchs bessere Leistungen bei der Identifikation von Körpergerüchen, gleichgültig, ob es sich um Geruch der Achseln (Doty 1977; Schleidt et al. 1981), der Hand (Wallace 1977) oder des Atems (Doty et al. 1982a) handelte. Doty et al. (1985) demonstrierten in ihrem Vergleich von vier verschiedenen Populationen, dass sich die Identifikationsleistungen in den ethnischen Gruppen unterschieden. Allerdings zeigten in jeder Population Frauen bessere Leistungen als Männer. Diese Daten lassen vermuten, dass Geschlechtsunterschiede in der Geruchsidentifizierung, falls sie vorhanden sind, ethnische oder kulturelle Grenzen überschreiten.

Die Auswirkungen des **Alters** auf die Leistung in olfaktorischen Identifikations- und Diskriminationsaufgaben sind gut bekannt (Doty et al. 1984), der Leistungsabfall mit zunehmendem Alter scheint sich jedoch zwischen Männern und Frauen zu unterscheiden (Lehrner et al. 1999; Larsson et al. 2005). Dieser altersbedingte Leistungsabfall bei olfaktorischen Fähigkeiten hängt zum Teil mit strukturellen Veränderungen im olfaktorischen System zusammen (Meisami et al. 1998). In der ersten publizierten Längsschnittstudie, die den Geruchssinn bei Erwachsenen erforschte, replizierten und erweiterten Ship et al. (1996) frühere Resultate aus Querschnittstudien (Ship u. Weiffenbach 1993), indem sie zeigten,

dass der Leistungsabfall bei der Geruchsidentifikation bei Männern und Frauen ähnlich verläuft, die Verschlechterung bei Frauen aber ca. 20 Jahre später eintritt. Männer erfahren eine frühere und intensivere Beeinträchtigung ihrer Fähigkeit zur Geruchsidentifikation als Frauen. Die Leistung der Männer verschlechtert sich im Alter von ca. 55 Jahren signifikant, dieser Leistungsabfall wird bei Frauen erst im Alter von 75 Jahren erkennbar. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass – im Vergleich mit jüngeren Frauen – gesunde Frauen bis zum Alter von ca. 80 Jahren nur geringe Veränderungen der sensorischen Funktionen zeigen (Larsson u. Bäckman 1993; 1997).

Viele Untersuchungen haben sich mit olfaktorischen Prozessen bei so unterschiedlichen Krankheiten wie Gehirnläsionen, Epilepsie, Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson und Chorea Huntington befasst. Vergleichende Studien zu Geschlechtsunterschieden haben sich dagegen stärker mit psychiatrischen Störungen beschäftigt, insbesondere mit **Schizophrenie** (Moberg et al. 1999). In der Untersuchung von Kopala et al. (1989) war die olfaktorische Identifikationsleistung und -genauigkeit bei männlichen Schizophreniepatienten signifikant geringer als bei weiblichen Schizophreniepatienten und der männlichen und weiblichen Kontrollgruppe. Kopala und Clark (1990) stellten fest, dass 50% der männlichen Patienten mit Schizophrenie an einer olfaktorischen Agnosie litten.

#### 9.2.4 Gedächtnis

Das Gedächtnis für Gerüche ist in zahlreichen Studien untersucht worden (Übersichten bei Schab u. Crowder 1995; Annett 1996; Herz u. Engen 1996). Die meisten stellten fest, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Kurzzeit- und Langzeit-Wiedererkennungslleistung hat (Richardson u. Zucco 1989). Klutky (1990) fand allerdings eine signifikante Überlegenheit von Frauen gegenüber Männern in Aufgaben zum olfaktorischen Gedächtnis im Vergleich zu Aufgaben zum auditorischen oder visuellen Gedächtnis, wo kein solcher Unterschied auftrat. Bromley und Doty (1995) stellten in ihrer Untersuchung Geschlechtsunterschiede für

bestimmte Wiedererkennungsaufgaben von Gerüchen fest, bei denen die Frauen den Männern überlegen waren. Lehrner (1993) testete die **Wiedererkennungsleistung für Gerüche** mit einem 2-Alternative-forced-choice-Test mit Behaltensintervallen von bis zu 21 Tagen. Frauen zeigten dabei über alle Behaltensintervalle bessere Leistungen als Männer, eine Analyse der Konsistenz der Benennungsleistung ergab aber keinen Vorteil für die Frauen. Diesem Autor zufolge beruht die Überlegenheit der Frauen eher auf sensorischen als auf kognitiven Faktoren – eine kontroverse Hypothese (Larsson et al. 2003). In ähnlicher Weise erforschten Choudhury et al. (2003) den Einfluss des Geschlechts auf die Leistung in einem standardisierten Test des Kurzzeitgedächtnisses für Gerüche mit Behaltensintervallen von 10, 20, 30 und 60 Sekunden, sie konnten zeigen, dass Frauen in allen Behaltensintervallen bessere Leistungen zeigten als Männer. In einer neueren Studie (Doty u. Kerr 2005) wurde demonstriert, dass bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, die Behaltensleistung für mit dem linken Nasenloch wahrgenommene Gerüche besser war als mit dem rechten. Den Autoren zufolge zeigen diese Ergebnisse wahrscheinlich einen größeren Rückgriff auf linkshemisphärische semantische Prozesse.

### 9.2.5 »Sonderfall Androstenon«

**Androstenon** wurde erstmals im Speichel von Ebern isoliert und als ein chemisches Signal identifiziert, welches das Sexualverhalten dieser Spezies beeinflusst. Später konnte Androstenon auch aus menschlichem Achselschweiß und aus Urin isoliert werden. Um dieses mutmaßliche Sexualpheromon beim Menschen zu erforschen, wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Studien zu Geschlechtsunterschieden bei der Sensibilität für diese Substanz oder ihren Auswirkungen auf Verhalten durchgeführt. Ein beträchtlicher Prozentsatz normaler Erwachsener – laut Aussagen der Studien 26,8–44,3% der männlichen Population und 7,6–25% der weiblichen Population – konnte diese Substanz nicht detektieren (Griffiths u. Patterson 1970; Dorries et al. 1989; Baydar et al. 1993). Ein großer Teil der Probanden, die als

anosmisch für Androstenon klassifiziert wurden, konnte dieses Molekül jedoch nach wiederholter Exposition wahrnehmen (Wysocki et al. 1989). Auch zeigten viele Probanden mit dieser spezifischen Anosmie dennoch eine psychophysiologische Reaktion auf diesen Geruch, beispielsweise eine elektrodermale Reaktion. Van Troller et al. (1983) haben zahlreiche Geschlechtsunterschiede bei elektrodermalen Reaktionen beschrieben, die sich auf die Latenzzeit, Dauer und Amplitude dieser Reaktion beziehen.

Geschlechtsunterschiede bei der Sensibilität für Androstenon können bereits bei jungen Menschen auftreten (Dorries et al. 1989), die Überlegenheit von Frauen bei der Wahrnehmung dieses Geruchs zeigt sich in allen Altersgruppen (Wysocki u. Gilbert 1989) sowohl in Stichproben aus den USA wie aus Afrika (Wysocki u. Beauchamp 1991; Barber 1997). Die National Geographic Smell Survey stellte einen schwachen, aber konstant zunehmenden Unterschied in der Intensitätswahrnehmung zwischen Männern und Frauen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren fest. Bei der Bewertung von Androstenon als angenehm scheinen ebenfalls starke Geschlechtsunterschiede vorzuliegen, Männer bewerteten den Geruch angenehmer als Frauen (Griffiths u. Patterson 1970; Koelega 1980; Wysocki u. Gilbert 1989). Die hedonischen Bewertungen von Frauen änderten sich jedoch im Verlauf ihres Menstruationszyklus signifikant, sofern sie keine oralen Kontrazeptiva einnahmen (Grammer 1993). In der Untersuchung von Filsinger et al. (1984) fand sich eine signifikante Wechselwirkung von Geschlecht und dem präsentierten Geruch. Männer bewerteten einen auf einem Foto gezeigten Mann unter Einwirkung von Alpha-Androstenon als passiver als unter Einwirkung von Methylanthranilat (Bedingung: angenehm), Skatol (Bedingung: unangenehm) oder wenn kein Geruch einwirkte, außerdem passiver als Frauen (die sich selbst als weniger sexy einschätzten). Filsinger et al. (1990) zeigten darüber hinaus, dass Männer, die diesen Geruch als angenehm empfanden, den auf dem Foto gezeigten Mann positiv bewerteten.

Androstenon scheint die Präferenz von Probanden für Objekte oder Orte geschlechtsabhängig zu beeinflussen. Kirk-Smith und Booth (1980) no-

tierten die Häufigkeit, mit der bestimmte Sitzplätze im Wartezimmer eines Arztes benutzt wurden, in Abhängigkeit davon, ob sie mit Androstenon imprägniert waren oder nicht. Sie stellten fest, dass Frauen die imprägnierten Sitzplätze bevorzugten und Männer diese vermieden. Eine ähnliche Studie, die in einem Theater durchgeführt wurde, erbrachte vergleichbare Resultate (Clark 1978).

**Androstenol**, ein weiteres Sexualpheromon, das durch einen moschusartigen Geruch gekennzeichnet ist, ist ein Bestandteil des Achselschweißes. Bereits 1961 berichtete Kloeck, dass spezifische Anosmien für dieses Molekül bei Männern (38%) häufiger auftreten als bei Frauen (22%). Koelega und Koster (1974) stellten bei Frauen eine höhere Sensibilität für zwei verschiedene Formen von Androstenol fest. In der Studie von Gustavson et al. (1987) wurde die Wirkung von Androstenol im Vergleich mit einem Kontrollgeruch auf die Präferenz für Toilettenkabinen untersucht. Männer vermieden die mit Androstenol behandelten Kabinen, während bei Frauen der Geruch die Auswahl der Kabinen nicht beeinflusste.

Koelaga und Koster (1974) und Koelega (1994a) fanden auch einen Geschlechtsunterschied in der Sensibilität für **Moschus R1** (11-Oxohexadecanolid) zugunsten von Frauen, der aber nur für Nichtraucher zu gelten schien (Koelega 1980). In der National Geographic Smell Survey wurde eine synthetische moschusartige Komponente (Galaxolid) getestet. Frauen zeigten bei der Entdeckung und Identifikation dieses Geruchs bessere Leistungen als Männer. Im Vergleich zu Männern bewerteten sie den Geruch außerdem als angenehmer und seine Intensität als höher (Wysocki u. Gilbert 1989). Später zeigten Baydar et al. (1993), dass mehr Frauen als Männer eine gleichzeitige Anosmie für Galaxolid und Androstenon aufwiesen. Sie folgerten daraus, dass es eine geschlechtsspezifisch modulierte Verbindung zwischen den Fähigkeiten zur Wahrnehmung von Androstenon und Galaxolid gibt.

Der Körpergeruch spielt wahrscheinlich eine Rolle für die interindividuelle Attraktivität. Dies wurde von Rikowski und Grammer (1999) postuliert, die bei weiblichen Probanden eine positive Korrelation zwischen dem Körpergeruch und der eingeschätzten Attraktivität männlicher Probanden

feststellten. Dieses Phänomen ist möglicherweise auf eine olfaktorische Präferenz für Individuen mit einer anderen genetischen Ausstattung zurückzuführen (Wedekind u. Füri 1997).

Weiterhin wurde festgestellt, dass Männer mit **Schizophrenie** eine höhere olfaktorische Sensibilität für Androstenon haben als normale Männer, ein Unterschied, der bei Frauen nicht auftritt (Bradley 1984). Diese Befunde könnten auf eine veränderte Ausschüttung von Sexualsteroiden bei männlichen Schizophrenen zurückzuführen sein (Brooksband u. Pryse-Phillips 1964).

### 9.2.6 Anmerkungen zur Methodik

Diese Übersicht zeigt deutlich, dass die Forschungsergebnisse und Perspektiven zu Geschlechtsunterschieden beim menschlichen Geruchssinn sehr widersprüchlich sind. Zum besseren Verständnis von olfaktorischen Geschlechtsunterschieden ist noch sehr viel mehr Forschung notwendig. Leider zeigen sich in den vorhandenen Forschungsarbeiten eine Reihe von methodischen und konzeptuellen Schwächen. Das vorrangige Problem sind **zu kleine Stichproben**. Häufig können Geschlechtsunterschiede nur einen geringen Anteil der Gesamtvarianz aufklären. Bei Verwendung einer großen Stichprobe könnten hingegen möglicherweise Schlussfolgerungen gezogen werden, die eine kleine Stichprobe nicht zulässt. Außerdem sind die Merkmale der männlichen und weiblichen Stichproben manchmal nicht klar genug definiert.

Das zweite Problem ist, dass häufig keine standardisierten Tests verwendet werden und dass man der **Validität** und **Reliabilität** der verwendeten Tests keine Aufmerksamkeit schenkt. Daher können die Forscher nur sehr bedingt davon ausgehen, dass die Resultate olfaktorischer Tests tatsächlich die Funktionen messen, die damit gemessen werden sollen – dies betrifft insbesondere kognitive olfaktorische Aufgaben. Darüber hinaus gilt, dass im Vergleich zu den immens vielen Gerüchen, die das olfaktorische System diskriminieren kann, bislang nur eine sehr geringe Anzahl von Testsubstanzen in der Untersuchung von Geschlechtsunterschieden im olfaktorischen System verwendet wurden. Häufig wurden auch reine,

chemisch gut definierte, monomolekulare Substanzen verwendet und kaum jemals Alltagsgerüche. Hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung bezieht sich die Frage nach den verwendeten Substanzen auf

- die Zusammensetzung von Geruchssubstanzen (Verwendung gemischter oder einzelner Gerüche), die bezüglich der trigeminalen Komponente der olfaktorischen Stimulation eine Rolle spielen könnte (Doty 1995; Brand 2006), zu der es fast keine Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden gibt,
- die Bedeutung der Molekularstruktur, beispielsweise der Chiralität (Hildebrand u. Shepherd 1997; Laska u. Teubner 1999), und
- pheromonale Substanzen.

Was **Pheromone** anbetrifft, geht man davon aus, dass Menschen ein **Vomeronasalorgan** (VNO) besitzen (obwohl dessen Vorhandensein noch nicht systematisch beobachtet wurde). Die funktionale Bedeutung des VNO ist aber noch umstritten. Aufgrund der räumlichen Nähe dieses Organs zum olfaktorischen Epithel und seiner möglichen Bedeutung für Physiologie und Verhalten scheinen hier geschlechtervergleichende Studien notwendig zu sein. Bislang wurde nur in der Untersuchung von Monti-Bloch et al. (1994) die Möglichkeit eines geschlechtlichen Dimorphismus des VNO in Betracht gezogen und verschiedene spezifische Reaktionen von Männern und Frauen auf die verwendeten Vomeropherine aufgezeigt. Eine Herausforderung für die Zukunft besteht sicherlich darin, herauszufinden, bei welchen Aspekten der olfaktorischen Funktionen Geschlechtsunterschiede auftreten. Zu diesem Zweck müssen Forscher ihre Experimente sorgfältig planen und dabei die Grenzen spezifischer Tests und der getesteten Stichproben berücksichtigen.

### 9.3 Mögliche Ursachen

Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen stellen eine Herausforderung für die psychologische und biologische Forschung dar – sie werfen Fragen bezüglich der Ursachen sowie möglicher funktioneller Konsequenzen auf. Obwohl die Ursachen der beobachteten Unterschiede bislang

nicht bekannt sind, sollten verschiedene Hypothesen näher betrachtet werden.

#### 9.3.1 Anatomische Unterschiede

Eine erste mögliche Ursache sensorischer Geschlechtsunterschiede liegt in der Anatomie. Unterschiede bei olfaktorischen Fähigkeiten könnten auf anatomische Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Form der **nasalen Luftwege** oder der olfaktorischen neuralen Verbindungen zurückzuführen sein. Nur wenige Untersuchungen haben sich bislang mit dieser Frage beschäftigt. Verschiedene Aspekte wie Atmungswege, Oberfläche und Gefäßbildung des olfaktorischen Epithels, anatomische und funktionelle Besonderheiten des Bulbus olfactorius waren niemals Gegenstand einer vergleichenden Analyse der Geschlechter. Die einzigen dazu veröffentlichten Arbeiten befassen sich mit den Nasenhöhlen und der Mundhöhle. In vielen Studien wurde vermutet, dass die Unterschiede im Volumen der Nasenhöhlen für die Unterschiede in olfaktorischen Fähigkeiten verantwortlich sind. Leopold (1988) zeigte, dass Unterschiede im Bereich der mittleren Nasenmuschel am bedeutsamsten sind. Hornung et al. (1999) stellten fest, dass eine Vergrößerung des Raumes der Nasenhöhle um die Riechspalte die olfaktorischen Fähigkeiten im Allgemeinen verbessert, sie vermuteten daher, dass möglicherweise anatomische Unterschiede im Aufbau der Nase zwischen Männern und Frauen bestehen, die zu deren unterschiedlichen olfaktorischen Fähigkeiten beitragen. Auch kann die Mundhöhle zur olfaktorischen Wahrnehmung beitragen, weil Geruchsstoffe das olfaktorische Epithel über die retronasale Route erreichen können.

Aus der Untersuchung von Griep et al. (1996) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Geruchswahrnehmung zwischen Trägern von Teilprothesen und Kontrollpersonen mit natürlichem Gebiss oder einer Vollprothese. Es wurde allerdings eine Tendenz zu schlechterer Geruchswahrnehmung bei Männern mit Teilprothese beobachtet, speziell bei denen, die eine seltene Mundhygiene angaben.

Geschlechtsunterschiede im Gehirn sind von vielen Säugetieren bekannt. **Gehirnregionen**, in

denen am häufigsten geschlechtliche Dimorphismen auftreten, sind der Hypothalamus und das olfaktorische System. Beim Menschen betreffen einige dieser anatomischen Unterschiede kortikale Regionen, die mit der Verarbeitung olfaktorischer Information befasst sind (Doty et al. 1997). Die Großhirnhemisphären weisen geschlechtliche Dimorphismen auf (Conklin u. Polemics 1997), wobei zerebrale Asymmetrien bei Männern häufig ausgeprägter sind als bei Frauen. Gegenwärtig gibt es allerdings keine Belege für die Hypothese, dass anatomische Unterschiede im Zerebrum eine Rolle für die unterschiedlichen olfaktorischen Leistungen von Männern und Frauen spielen (Brand 1999), dasselbe gilt für das autonome Nervensystem (Brand et al. 1999). Neue Bildgebungstechniken werden zukünftig zweifellos Fortschritte in diesem Bereich ermöglichen.

### 9.3.2 Genetische Unterschiede

Eine zweite mögliche Ursache für sensorische Geschlechtsunterschiede ist die Genetik. Dieser Zusammenhang wurde am Beispiel der Farbwahrnehmung klar demonstriert. Die verschiedenen Formen der Farbenblindheit basieren auf rezessiven Genen auf dem X-Chromosom, die nicht für bestimmte visuelle Pigmente kodieren können. Infolgedessen tritt Farbenblindheit in den beiden Geschlechtern mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Beim Menschen gibt es vielfältige Mechanismen, mit denen die Gene den Geruchssinn beeinflussen, aber Genaueres dazu ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich resultieren die beobachteten Geschlechtsunterschiede teilweise aus Unterschieden im genetischen Programm von Männern und Frauen im Zusammenhang mit der Ausschüttung von Östrogenen und Androgenen während des Fötalstadiums und nach der Geschlechtsreife. Genetische Aspekte des Geruchssinns wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit der molekularen Grundlage olfaktorischer Funktionen untersucht (Buck u. Axel 1991 – Nobelpreis 2004 für Medizin und Physiologie).

Die genetische Determinierung von Geschlechtsunterschieden bei olfaktorischen Fähigkeiten ist bis heute ungeklärt, obwohl sie schon

vor 10 Jahren untersucht wurde (Wysocki u. Beauchamp 1991). Segal et al. (1995) testeten in ihrer Untersuchung die Identifikationsleistung für 40 unterschiedliche Gerüche (aus dem University of Pennsylvania Smell Identification Test) sowie die Wahrnehmungsschwellen für Phenylethylalkohol bei monozygoten und dizygoten Zwillingen. Ein genetischer Einfluss auf die Geruchswahrnehmung wurde für Männer, aber nicht für Frauen, angenommen. Beim Mann kommen ausbleibende sexuelle Reifung und Störungen des Geruchssinns gemeinsam in einer Erbkrankheit, dem sog. Kallmann-Syndrom, vor (Bouloux et al. 1992).

### 9.3.3 Hormonelle Unterschiede

Die dritte mögliche Ursache sensorischer Geschlechtsunterschiede besteht in hormonellen Einflüssen. Es ist seit langem bekannt, dass Geschlechtshormone die olfaktorische Sensibilität modulieren (Le Magnen 1982; Doty 1986). Ein bekanntes Beispiel sind die messbaren Veränderungen der Sensibilität von Frauen über ihren **Menstruationszyklus**. Die olfaktorische Leistung erreicht während der Ovulationsphase ihren Höhepunkt und lässt dann während der Menstruation nach (Koelega u. Köster 1974; Doty et al. 1981; Velle 1987). Diese Veränderungen treten auch bei Frauen auf, die **orale Kontrazeptiva** einnehmen, was die Vermutung nahe legt, dass die Veränderungen nicht über Steroidkonzentrationen ovarialen Ursprungs, sondern zweifellos durch einen infradianen Rhythmus, der vom ZNS bestimmt wird, reguliert werden (Doty et al. 1981, 1982b, 1987). Der Einfluss anderer Hormone, speziell der Schilddrüsen- und Nebennierenhormone, wurde bei endokrinen Störungen untersucht, bislang allerdings ohne klare Resultate.

In anderen Untersuchungen wurden mögliche hormonelle Einflüsse auf die Geruchswahrnehmung während der **Schwangerschaft** untersucht. Gilbert und Wysocki (1991) fanden in einer groß angelegten Querschnittstudie (National Geographic Smell Survey) heterogene Veränderungen in den olfaktorischen Fähigkeiten während der Schwangerschaft. Laska et al. (1996) zeigten in einer Längsschnittstudie über den Verlauf der Schwangerschaft und

unter Verwendung einer großen Bandbreite von Gerüchen, dass die geringen Veränderungen von einem Schwangerschaftstrimester zum nächsten nicht mit der Entwicklung der Schwangerschaft zusammenzuhängen schienen.

Zykluslängen von  $29,5 \pm 3$  Tagen werden als normal für den Menstruationszyklus angesehen. Diese Zykluslängen findet man häufiger bei Frauen, die wöchentlich Geschlechtsverkehr haben als bei Frauen, für die das nicht zutrifft. In der Untersuchung von Cutler et al. (1986) wurden die Zykluslängen von kinderlosen Frauen nach regelmäßiger olfaktorischer Gabe von männlichem Axillarextrakt über mehrere Wochen gemessen. Im Vergleich zu Kontrollgruppen, die nur Ethanol erhielten, zeigten diese Frauen eine geringere Variabilität ihrer Zykluslänge und seltener Zyklen mit ungewöhnlicher Länge.

Veränderungen der Sensibilität über den Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft unterstützen die Annahme, dass Geschlechtshormone für die Sollwerteneinstellung der olfaktorischen Genauigkeit wichtig sind. Die den hormonellen Einflüssen zugrunde liegenden Mechanismen müssen allerdings noch geklärt werden.

### 9.3.4 Kognitive Unterschiede

Die Auffassung, dass für bestimmte kognitive Fähigkeiten Geschlechtsunterschiede bestehen, war bereits weit verbreitet, noch bevor diese empirisch dokumentiert wurden (Ellis 1928). Seitdem haben viele Übersichtsarbeiten und Metaanalysen Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei bestimmten kognitiven Fähigkeiten aufgezeigt (► Kap. 6). Insbesondere in verbalen Aufgaben schneiden Frauen im Allgemeinen besser ab als Männer. Die Überlegenheit von Frauen in olfaktorischen Aufgaben könnte einen kognitiven Vorteil widerspiegeln, den man auch in den anderen Sinnessystemen findet. Zur Überprüfung der Hypothese eines kausalen Zusammenhangs zwischen Geschlechtsunterschieden in olfaktorischen und kognitiven Fähigkeiten sind jedoch weitere empirische Forschungsarbeiten nötig. Die beiden wichtigsten Hypothesen zu olfaktorischen Geschlechtsunterschieden als Folge von kognitiven

Geschlechtsunterschieden konzentrieren sich auf ontogenetische bzw. phylogenetische Aspekte.

Von einem **ontogenetischen Standpunkt** betrachtet ist es denkbar, dass sich die Lernerfahrungen der beiden Geschlechter unterscheiden. Diese Hypothese geht davon aus, dass Frauen im Allgemeinen häufiger mit olfaktorischen Reizen umgehen, so dass sie einfach mehr Erfahrung mit diesen Stimuli haben könnten. Die Hypothese steht allerdings zum Teil in Widerspruch zu Untersuchungsergebnissen über olfaktorische Fähigkeiten von Kindern. Laut Doty (1991b) kann man Geschlechtsunterschiede bei olfaktorischen Fähigkeiten bereits in den ersten Tagen nach der Geburt (Balogh u. Porter 1986; Makin u. Porter 1989) und auch bei 4- bis 5-jährigen Kindern (Verron u. Gauthier 1976; Porter u. Moore 1981; Marlier u. Schall 1989) feststellen.

Außerdem gibt es in diesem Bereich einen Aspekt, dem nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde, nämlich Suggestionen oder **Vorstellungen von Gerüchen**, die signifikante geschlechtsbezogene Interaktionen verursachen können (Gilbert et al. 1997). Diese Hypothese wird durch Bildgebungsstudien gestützt. Levy et al. (1999) überprüften per fMRI die Gehirnaktivierung bei der Vorstellung von Gerüchen. Bei normalen Probanden war die Aktivierung bei Vorstellung von Gerüchen (Banane und Pfefferminz) geringer als bei der tatsächlichen Wahrnehmung dieser Gerüche (Amylacetat und Menthon). Die Aktivierung bei der Vorstellung von Bananengeruch war bei Männern signifikant größer als bei Frauen, dasselbe berichteten die Autoren zuvor bereits für den tatsächlichen Geruch von Amylacetat (Levy et al. 1997). Die relativen Verhältnisse dieser Reaktionen sahen aber deutlich anders aus: das Verhältnis von Aktivierung bei Vorstellung von Bananengeruch zu Aktivierung bei tatsächlicher Wahrnehmung von Amylacetat war bei Frauen zweimal so hoch wie bei Männern. Dies könnte bedeuten, dass einige olfaktorische Stimuli für Frauen größere Bedeutung haben als für Männer. Diese Resultate sind konsistent mit der Hypothese von Henkin (1997), dass Frauen mit einigen olfaktorischen Stimuli möglicherweise effizienter umgehen können als Männer, und könnten zum Teil mit Geschlechtsunterschieden im kognitiven Stil zusammenhängen.

Es ist verführerisch, aus **phylogenetischer Perspektive** über eine mögliche Erklärung von Geschlechtsunterschieden bei olfaktorischen Fähigkeiten zu spekulieren. Trotz der Tatsache, dass fast alle Lebewesen im Tierreich über Geruchssinn verfügen und dass dieser in einem phylogenetisch früh entwickelten Teil des Gehirns lokalisiert ist, wissen wir sehr wenig über Geschlechtsunterschiede bei der Geruchsverarbeitung und die zugrunde liegenden evolutionären Mechanismen. Eine solche Hypothese nimmt aus einer sehr langfristigen evolutionären Perspektive heraus an, dass sich die Arbeitsteilung der Geschlechter sehr früh entwickelt hat. Frauen waren dabei wahrscheinlich hauptsächlich für die Betreuung des Nachwuchses verantwortlich und leisteten einen Beitrag zur Nahrungsversorgung durch das Sammeln von Nahrung, hauptsächlich von Pflanzen, wobei sie giftige und nichtgiftige, potenziell nahrhafte Pflanzen identifizieren und diskriminieren mussten. Die starken Veränderungen der sozialen Bedingungen in der jüngsten Phase der Evolution haben sich auf den Geruchssinn nicht ausgewirkt. Auf die Frage der Bedeutung von Geschlechtsunterschieden im Geruchssinn beim modernen Menschen gibt es bisher noch keine Antwort.

### 9.3.5 Umweltunterschiede

Möglicherweise existieren auch umweltbedingte Geschlechtsunterschiede. Insbesondere könnten Männer stärker als Frauen den Einwirkungen bestimmter Substanzen wie Schadstoffen und Chemikalien, hauptsächlich in der Arbeitsumgebung, ausgesetzt sein, die sich wiederum auf Leistungen des Geruchssinnes auswirken könnten (Corwin et al. 1995). Auch Raucher zeigen schlechtere Leistungen bei Aufgaben zu Wahrnehmungsschwellen als Nichtraucher (Berglund u. Nordin 1992), wobei die Menge des Zigarettenkonsums Auswirkungen auf die Leistungen des Geruchssinnes hat (Frye et al. 1990). Allerdings gab es keine Unterschiede bezüglich der wahrgenommenen Intensität (Berglund u. Nordin 1992). Geschlechtsunterschiede beim Geruchssinn könnten auch auf Unterschieden im Zigarettenkonsum der Geschlechter beruhen.

### Fazit

Ein Überblick über die Literatur zu Geschlechtsunterschieden im menschlichen Geruchssinn zeigt, dass trotz der vielen Widersprüche, die teilweise auf methodische Probleme zurückzuführen sind, dennoch in einigen Bereichen Übereinstimmung herrscht. Erstens sind die beobachtbaren Unterschiede in anatomischer und physiologischer Hinsicht minimal. Zweitens finden sich kaum Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Sensibilität der Wahrnehmung, wobei die Resultate in Abhängigkeit vom getesteten Geruch variieren und Androstenon eine Ausnahme bildet. Diese Geschlechtsunterschiede scheinen sich mit zunehmendem Alter zu verstärken. Untersuchungen zu kognitiven olfaktorischen Aufgaben (Identifikation, Erkennung, Gedächtnis) berichten übereinstimmend über signifikante Überlegenheit der Frauen. Drittens scheint die Überlegenheit von Frauen bei Aufgaben, in denen überschwellige Konzentrationen getestet wurden, unabhängig von kulturellen Faktoren zu sein.

Die genauen Ursachen dieser Geschlechtsunterschiede bei olfaktorischen Fähigkeiten sind noch nicht geklärt, sie sind wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. In diesem Bereich ist ein endgültiger und schlüssiger Beleg für eine Hypothese nur schwer zu finden, daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den Geschlechtseffekt beim menschlichen Geruchssinn besser zu verstehen. Aktuelle Fortschritte in so unterschiedlichen Bereichen wie Genetik und Bildgebung des Gehirns könnten zu einem besseren Verständnis der beteiligten Prozesse beitragen.

### Literatur

- Annett JM (1996) Olfactory memory: a case study in cognitive psychology. *J Psychol* 130:309–319
- Balogh RD, Porter RH (1986) Olfactory preferences resulting from more exposure in human neonates. *Infant Behav Develop* 9:395–401
- Barber, CE (1997) Olfactory acuity as a function of age and gender: a comparison of African and American samples. *Int J Aging Dev* 44:317–334

- Baydar A, Petrzilka M, Schott MP (1993) Olfactory thresholds for androstenone and Galaxolide: sensitivity, insensitivity and specific anosmia. *Chem Senses* 18:661–668
- Berglung B, Nordin S (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde odor in smokers and nonsmokers. *Chem Senses* 17:291–306
- Betchen SA, Doty RL (1998) Bilateral detection thresholds in dextrals and sinistrals reflect the more sensitive side of the nose, which is not lateralized. *Chem Senses* 23:453–457
- Bouloux PMG, Munroe P, Kirk J, Besser GM (1992) Sex and smell – an enigma resolved. *J Endocrinol* 133:323–326
- Bradley EA (1984) Olfactory acuity to a pheromonal substance and psychotic illness. *Biol Psychiat* 19:899–905
- Brand G (1999) La latéralisation olfactive chez l'homme. *Revue de la littérature. Neurophysiol Clin/Clin Neurophysiol* 29:495–506
- Brand G (2006) Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev* 30:908–917
- Brand G, Millot JL (2001) Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *Q J Exp Psychol* 54B:259–270
- Brand G, Millot JL, Henquell D (1999) Olfaction and hemispheric asymmetry: unilateral stimulation and bilateral electrodermal recordings. *Neuropsychobiology* 39:160–164
- Bromley SM, Doty RL (1995) Odor recognition is better under bilateral than unilateral test conditions. *Cortex* 31:25–40
- Brooksband BWL, Pryse-Phillips W (1964) Urinary 16-androsten-3-ol, 17 oxosteroids and mental illness. *Brit Med J* 20:1602–1606
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187
- Cain WS (1982) Odor identification by males and females: predictions vs performance. *Chem Senses* 7:129–142
- Choudhury ES, Moberg P, Doty RL (2003) Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test. *Chem Senses* 28:799–805
- Clark T (1978) Whose pheromone are you? *World Medicine* 26:21–23
- Conklin H, Polemics J (1997) Brain dimorphisms and sex: a review. *Int J Comp Psychol* 10:25–56
- Corwin J, Loury M, Gilbert AN (1995) Workplace, age and sex as mediators of olfactory function: data from the National Geographic Smell Survey. *J Gerontol B-Psychol* 50:179–186
- Cutler WB, Preti G, Krieger A, Huggins GR, Garcia CR, Lawley HJ (1986) Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: the role of donor extract from men. *Horm Behav* 20:463–473
- Dijksterhuis GB, Moller P, Bredie WLP, Rasmussen G, Martens M (2002) Gender and handedness effects on hedonicity of laterally presented odours. *Brain Cognition* 50:272–281
- Distel H, Schicker I, Ayabe-Kanamura S, Kobayakawa T, Saito S, Martinez-Gomez M, Hudson R (1997) Influence of experience on the perception of every day odors. In: Kruse HP, Rothe M (eds) *Flavour perception, aroma evaluation*. Universität Potsdam, Berlin, pp 47–60
- Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martinez-Gomez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S, Hudson R (1999) Perception of everyday odors – correlations between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem Senses* 24:191–199
- Dorries KM, Schmidt HJ, Beauchamp GK, Wysocki CJ (1989) Changes in sensitivity to the odor of androstenone during adolescence. *Dev Psychobiol* 22:423–435
- Doty RL (1977) A review of recent psychophysical studies examining the possibility of chemical communication of sex and reproductive state in humans. In: Muller-Schwarze D, Mozell MM (eds) *Chemical signals in vertebrates*. Plenum Press, New York, pp 273–286
- Doty RL (1986) Gender and endocrine-related influences upon olfactory function. In: Meiselman HL, Rivlin RS (eds) *Clinical measurement of taste and smell*. Macmillan, New York, pp 377–413
- Doty RL (1987) The primates III: humans. In: Brown RE, MacDonald DW (eds) *Social odours in mammals*. Oxford University Press, Oxford, pp 806–832
- Doty RL (1991a) Influences of aging on human olfactory function. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (eds) *The human sense of smell*. Berlin: Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 155–163
- Doty RL (1991b) Olfactory function in neonates. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (eds) *The human sense of smell*. Berlin: Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 181–195
- Doty RL (1995) Intranasal trigeminal chemoperception. In: Doty RL (ed) *Handbook of olfaction and gustation*. Dekker, New York, pp 821–833
- Doty RL, Kerr K (2005) Episodic odor memory: influences of handedness, sex, and side of nose. *Neuropsychologia* 43:1749–1753
- Doty RL, Ford M, Preti G, Huggins G (1975) Human vaginal odors change in pleasantness and intensity during the menstrual cycle. *Science*, 190:1316–1318
- Doty RL, Snyder P, Huggins G, Lowry LD (1981) Endocrine, cardiovascular and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol* 95:45–60
- Doty, RL, Green, PA, Ram, C, Yankell, SL (1982a) Communication of gender from human breath odors: relationship to perceived intensity and pleasantness. *Horm Behav* 16:13–22
- Doty RL, Hall JW, Flickinger GL, Sondheimer SJ (1982b) Cyclical changes in olfactory and auditory sensitivity during the menstrual cycle: no attenuation by oral contraceptive medication. In: Breipohl W (ed) *Olfaction and endocrine regulation*. IRL Press, London, pp 35–42
- Doty RL, Shaman P, Applebaum S, Giberson R, Sikorsky L, Rosenberg L (1984) Smell identification ability: Changes with age. *Science* 226:1441–1443
- Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG (1985) Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia* 23:667–672
- Doty RL, Bromley SM, Moberg PJ, Hummel T (1997) Laterality in human nasal chemoreception. In: Christman S (ed) *Cerebral asymmetries in sensory and perceptual processing*. Elsevier, Amsterdam, pp. 497–542



- Ellis RS (1928) *The psychology of individual differences*. Appleton, New York
- Engen T (1987) Remembering odors and their names. *American Scientist* 75:497–503
- Evans WJ, Cui L, Starr A (1995) Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effect of age and gender. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 95:293–301
- Filsinger EE, Braun JJ, Monte WC, Linder D (1984) Human (*Homo sapiens*) responses to the pig (*Sus Scrofa*) sex pheromone 5 alpha-androst-16-en-3-one. *J Comp Psychol* 98:219–222
- Filsinger EE, Braun JJ, Monte WC (1990) Sex differences in response to the odor of alpha androstenone. *Percept. Mot. Skills* 70:216–218
- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990) Dose related effects of cigarette smoking on olfactory function. *J Am Med Assoc* 263:1233–1236
- Gilbert AN, Wysocki CJ (1987) The national geographic smell survey results. *Nat Geogr Mag* 172:514–525
- Gilbert AN, Wysocki CJ (1991) Quantitative assessment of olfactory experience during pregnancy. *Psychosom Med* 53:693–700
- Gilbert AN, Greenberg MS, Beauchamp GK (1989) Sex, handedness and side of nose modulate human odor perception. *Neuropsychologia* 27:505–511
- Gilbert AN, Knasko SC, Sabini J (1997) Sex differences in task performance associated with attention to ambient odor. *Arch Environ Health* 52:195–199
- Grammer K (1993) 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one: a male pheromone? A brief report. *Ethol Sociobiol* 14:201–208
- Griep MI, Collys K, Mets TF, Slop D, Laska M, Massart DL (1996) Sensory detection of food odour in relation to dental status, gender and age. *Gerodontology* 13:56–62
- Griffiths NM, Patterson RLS (1970) Human olfactory responses to 5-alpha-androst-16-en-3-one principal component of boar taint. *J Sci Food Agric* 21:4–6
- Gustavson AR, Dawson ME, Bonett DG (1987) Androstenol, a putative human pheromone, affects human male choice performance. *J Comp Psychol* 101:210–212
- Henkin RI (1997) Brain mapping of olfaction by functional magnetic resonance imaging: differences between men and women. *Aromachol Rev* 6:1–3
- Herz RS, Engen T (1996) Odor memory: review and analysis. *Psychol Bull Rev* 3:300–313
- Hildebrand JG, Shepherd GM (1997) Mechanisms of olfactory discrimination: converging evidence for common principles across phyla. *Annu Rev Neurosci* 20:595–631
- Hold B, Schleid M (1977) The importance of human odor in non verbal communication. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 43:225–238
- Hornung DE, Donald A, Leopold MD (1999) Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:53–58
- Hudson R (1999) From molecule to mind: the role of experience in shaping olfactory function. *J Comp Physiol A* 185:297–304
- Hummel T, Mohammadian P, Kobal G (1998) Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses* 23:541–544
- Kirk-Smith MD, Booth DA (1980) Effects of androstenone on choice of location in other's presence. In: van der Starre H (ed) *Olfaction and taste VII*. IRL Press, London, pp 397–400
- Kloek J (1961) The smell of some steroids sex hormones and their metabolites: reflections and experiments concerning the significance of smell for the mutual relation of the sexes. *Psychiat Neurol Neuroch* 64:309–344
- Klukty N (1990) Sex differences in memory performance for odors, tone sequences and colors. *Z Exp Angew Psychol* 37:437–446
- Koelega HS (1970) Extraversion, sex arousal and olfactory sensitivity. *Acta Psychol* 34:51–56
- Koelega HS (1979) Olfaction and sensory asymmetry. *Chem Senses Flav* 4:89–95
- Koelega HS (1980) Preference for and sensitivity to the odours of androstenone and musk. In: van der Starre H (ed) *Olfaction and taste, VII*. IRL Press, London, p 436 (abstract)
- Koelega HS (1994a) Sex differences in olfactory sensitivity and the problem of the generality of smell acuity. *Percept Mot Skills* 78:203–213
- Koelega HS (1994b) Prepubescent children may have specific deficits in olfactory sensitivity. *Percept Mot Skills* 78:191–199
- Koeleg HS, Koster EP (1974) Some experiments on sex differences in odor perception. *Ann NY Acad Sci* 237:234–246
- Kopala L, Clark C (1990) Implications of olfactory agnosia for understanding sex differences in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:255–261
- Kopala L, Clark C, Hurwitz TA (1989) Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *Am J Psychiat* 146:1320–1322
- Larsson M, Bäckman L (1993) Semantic activation and episodic odor recognition in young and older adults. *Psychol Aging* 8:582–588
- Larsson M, Bäckman L (1997) Age-related differences in episodic odor recognition: the role of access to specific odor names. *Memory* 5:361–378
- Larsson M, Lövdén M, Nilsson L (2003) Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol* 112:89–103
- Larsson M, Oberg C, Backman L (2005) Odor identification in old age: Demographic, sensory and cognitive correlates. *Aging Neuropsychol Cog* 12:231–244
- Laska M, Teubner P (1999) Olfactory discrimination ability of human subjects for ten pairs of enantiomers. *Chem Senses* 24:161–170
- Laska M, Koch B, Heid B, Hudson R (1996) Failure to demonstrate systematic changes in olfactory perception in the course of pregnancy: a longitudinal study. *Chem Senses* 21:567–571
- Lehrner J (1993) Gender differences in long-term odor recognition memory: verbal versus sensory influences and consistency of label use. *Chem Senses* 18:17–26
- Lehrner J, Glück J, Laska M (1999) Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses* 24:337–346
- Le Magnen J (1982) Olfacto-endocrine relationships: past and future lines of investigations. In: Breipohl W (ed) *Olfaction and endocrine regulation*. IRL Press, London, pp 1–9

- Leopold DA (1988) The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope* 189:371–381
- Levy LM, Henkin RI, Hutte, A, Lin CS, Martins D, Schellinger D (1997) Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 2: 849–856
- Levy LM, Henkin RI, Lin CS, Hutter A, Schellinger D (1999) Odor memory induces brain activation as measured by functional MRI. *J Comput Assist Tomogr* 23:487–498
- Lundström JN, Hummel T (2006) Sex-specific hemispheric differences in cortical activation to a bimodal odor. *Behav Brain Res* 166:197–203
- Makin JW, Porte, RH (1989) Attractiveness of lactating females breast odors to neonates. *Child Development* 60:803–810
- Marlier L, Schaal B (1989) Olfactory, tactile and auditory cues in the recognition of individuality in children. 21<sup>st</sup> International Ethological Conference, Utrecht
- Meisami Z, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP (1998) Human olfactory bulb: Aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann NY Acad Sci* 855:708–715
- Millot JL, Brand G (2000) Behavioral lateralization during spontaneous smelling tasks. *Percept. Mot Skills* 90:444–450
- Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL (1999) Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21:325–340
- Monti-Bloch L, Jennings-White C, Dolberg DS (1994) The human vomeronasal system. *Psychoneuroendocrinology* 19:673–686
- Morgan CD, Covington JW, Geisler JD, Polich J, Murphy C (1997) Olfactory event-related potentials: older males demonstrate the greatest deficits. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104:351–358
- Oberg C, Larsson M, Backman L (2002) Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing. *J Int Neuropsychol Soc* 8:691–698
- Olofsson JK, Nordin S (2004) Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials. *Chem Senses* 29:629–637
- Pendse SG (1987) Hemispheric asymmetry in olfaction on a category judgement task. *Percept. Mot Skills* 64:495–498
- Platak SM, Burch RL, Gallup GG (2001) Sex differences in olfactory self-recognition. *Physiol Behav* 73:635–640
- Porter RH, Moore JD (1981) Human kin recognition by olfactory cues. *Physiol Behav* 27:493–495
- Richardson JTE, Zucco GM (1989) Cognition and olfaction: a review. *Psychol Bull* 105:352–360
- Richman RA, Post EM, Sheehe PR, Wright HN (1992) Olfactory performance during childhood. I Development of an odorant identification test for children. *J Pediatr* 121:908–911
- Richman RA, Wallac, K, Sheehe PR (1995) Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics. *Acta Paediatr* 84:434–437
- Rikowski A, Grammer K (1999) Human body odour, symmetry and attractiveness. *Proc R Soc Lond B-Biol Sci* 266:869–874
- Schab FR, Crowder RG (1995) Memory for odors. Lawrence Erlbaum, Hillsdale
- Schleidt M, Hold B, Attili G (1981) A cross-cultural study on the attitude towards personal odours. *J Chem Ecol* 7:19–31
- Segal N, Topolski TD, Wilson SM, Brown KW, Araki L (1995) Twin analysis of odor identification and perception. *Physiol Behav* 57:605–609
- Ship JA, Weiffenbach JM (1993) Age, gender, medical treatment, and medication effects on smell identification. *J Gerontol* 48:M26–M32
- Ship JA, Pearson JD, Cruise LJ, Brant LJ, Metter EJ (1996) Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol* 51A: M86–M91
- Stevens DA, O'Connell RJ (1991) Individual differences in thresholds and quality reports of human subjects to various odors. *Chem Senses* 16:57–67
- Toulouse E, Vaschide N (1899a) Mesure de l'odorat chez l'homme et chez la femme. *Comp Rend Soc Biol* 51:381–383
- Toulouse E, Vaschide N (1899b) Mesure de l'odorat chez des enfants. *Comp Rend Soc Biol* 51:487–489
- van Tolle C, Kirk-Smith M, Wood N, Lombard J, Dodd GH (1983) Skin conductance and subjective assessments associated with the odour of 5-a-androsténone-3-one. *Biol Psychol* 16:85–107
- Velle W (1987) Sex differences in sensory functions. *Perspect Biol Med* 4:490–523
- Velle W (1992) Sex differences in sensory functions. In: van der Dennen JMG (ed). *The nature of sexes: the sociobiology of sex differences and »the battle of the sexes«*. Origin Press, Groningen, pp. 29–54
- Verron H, Gaultier C (1976) Processus olfactifs et structures relationnelles. *Psychol Franç* 21:205–209
- Wallace P (1977) Individual discrimination of humans by odors. *Physiol Behav* 19:577–579
- Wedekind C, Furi S (1997) Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simple heterozygosity. *Pro. R Soc Lond B-Biol Sci* 264:1471–1479
- Wysocki CJ, Gilbert AN (1989) National geographic smell survey: effects of age are heterogeneous. *Ann NY Acad Sci* 561:12–28
- Wysocki CJ, Beauchamp GK (1991) Individual differences in human olfaction. In: Wysocki CJ, Kare MR (eds) *Genetics of perception and communications. Chemical Senses*, vol 3. Dekker, New York, pp 353–373
- Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK (1989) Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc Natl Acad Sci* 86:7976–7978
- Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL (1999) Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res* 818:480–487
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1990) Right nostril advantage for discrimination of odor. *Percept Psychophys* 47:526–531

# Schlaf und Traum

## 10.1 Schlafen Männer und Frauen unterschiedlich? – 176

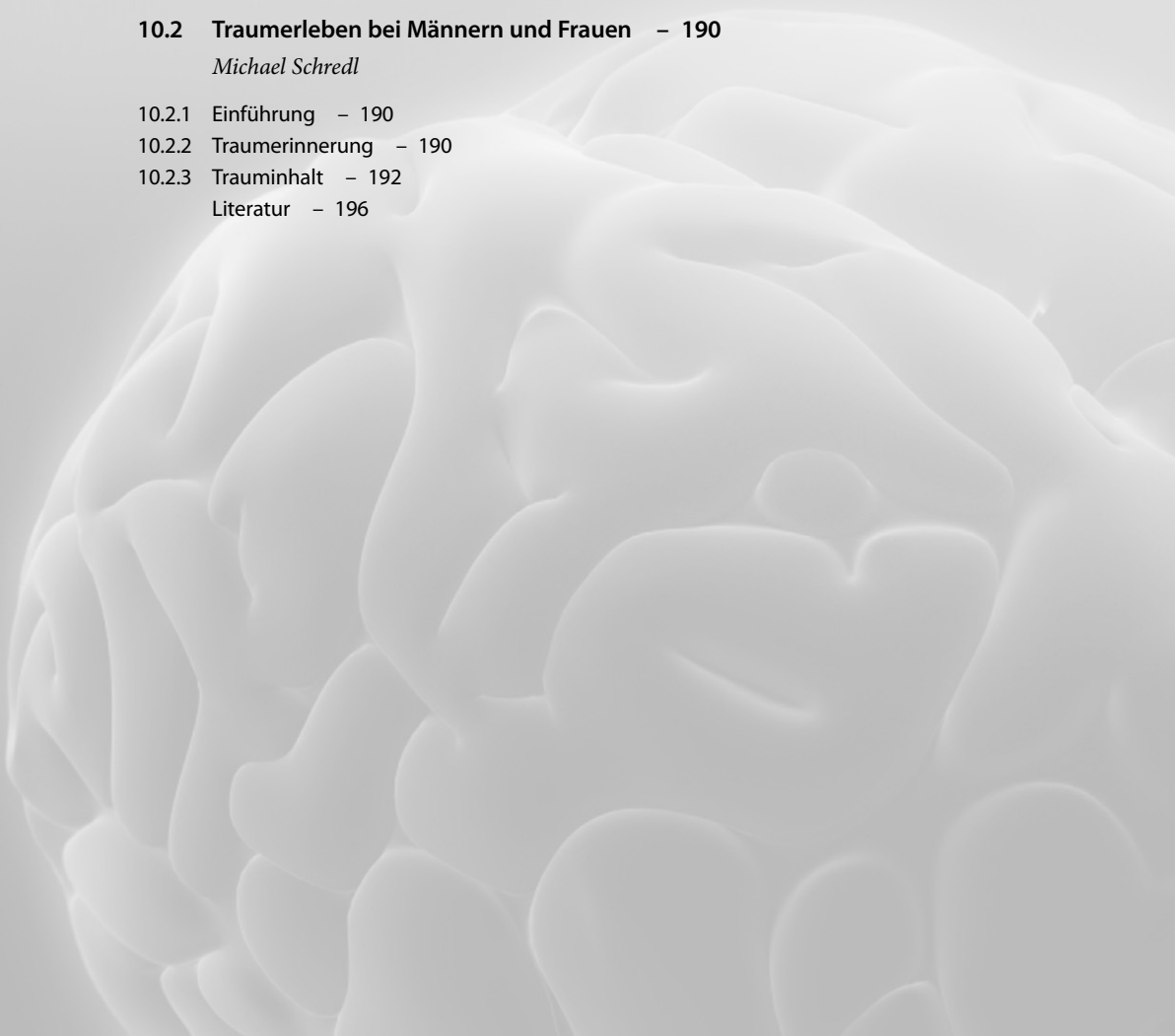
*Hartmut Schulz, Stephany Fulda*

- 10.1.1 Zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmus – 176
- 10.1.2 Die Schlafdauer in Bevölkerungsstudien – 178
- 10.1.3 Geschlechtsunterschiede im gemessenen Schlaf gesunder Personen – 178
- 10.1.4 Schlafstörungen – 180
- 10.1.5 Geschlechtsspezifische Reaktionen im Schlafverhalten auf Stressoren – 184
- 10.1.6 Frauenspezifische Einflussfaktoren auf den Schlaf – 184
  - Literatur – 187

## 10.2 Traumerleben bei Männern und Frauen – 190

*Michael Schredl*

- 10.2.1 Einführung – 190
- 10.2.2 Traumerinnerung – 190
- 10.2.3 Trauminhalt – 192
  - Literatur – 196



## 10.1 Schlafen Männer und Frauen unterschiedlich?

*Hartmut Schulz, Stephany Fulda*



Die psychosexuelle Determination des zentralen Nervensystems wird primär durch genetische Faktoren und das endokrine Milieu bestimmt (Money u. Ehrhardt 1972) und sekundär durch die Ausbildung und Übernahme der Geschlechterrolle (Eibl-Eibesfeldt 1984). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Differenzierung nicht nur das Verhalten im Wachen, sondern auch das Schlafverhalten und den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflusst. In diesem Kapitel soll ein Überblick über geschlechtsspezifische Differenzen des Schlafverhaltens gegeben und versucht werden, den Anteil biologischer, psychischer und sozialer Verursachungen für geschlechtsspezifische Variation im Schlafverhalten aufzuklären, soweit das bei der beschränkten Datenlage möglich ist. Dabei muss davon ausgegangen werden, dass die Größe der individuellen Differenzen zwischen Männern und Frauen geringer ist als die Größe der intraindividuellen Veränderungen über die Lebensspanne hinweg.

### 10.1.1 Zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmus

Der zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus ist durch die regelhafte Abfolge einer langen Schlaf- und einer langen Wachphase innerhalb von 24 Stunden gekennzeichnet. Der Schlaf-Wach-Zyklus steht in enger Beziehung mit metabolischen Veränderungen und als deren Ausdruck mit dem zirkadianen Rhythmus der **Körperkerntemperatur**. Ein weiterer Marker für die zirkadiane Phasenlage ist die Sekretion von **Melatonin** aus dem Pinealorgan mit einem Maximum in der Dunkelphase, die beim Menschen üblicherweise der Schlafphase entspricht.

Unter frei wählbaren Bedingungen und bei Ausschluss von äußeren Zeitgebern sind die selbst gewählten Schlafzeiten von Frauen länger als die von Männern. Außerdem ist die Periode des freilaufenden zirkadianen Rhythmus der Körpertemperatur bei Frauen signifikant kürzer (Wever 1979). Einer kurzen Periode des zirkadianen Rhythmus unter zeitgeberfreien Bedingungen entspricht im normalen 24-Stunden-Tag eine **Vorverlagerung** der Schlafphase.-In Übereinstim-

mung damit zeigten ältere Frauen im Vergleich zu Männern unter normalen häuslichen Lebensbedingungen eine Vorverlagerung des zirkadianen Temperaturrehythmus um 1,25 Stunden (Campbell et al. 1989). Unter den experimentellen Bedingungen einer konstanten Routine (constant routine – liegende Körperposition während 24 Stunden bei gleichmäßiger schwacher Beleuchtung), die in der Chronobiologie angewendet wird, um maskierende Verhaltenseffekte zu kontrollieren, wurde dieser Unterschied in der Phasenlage bei notwendigerweise kleiner Fallzahl allerdings nicht gefunden, hingegen eine größere Amplitude des Temperaturrehythmus bei älteren Frauen (Czeisler et al. 1992; Monk et al. 1995). Höhere Amplituden der Temperaturkurven bei Frauen fanden auch Moe et al. (1991) sowie Campbell et al. (1989) unter Bedingungen mit Zeitgebern (entrained condition). Entsprechende Daten für jüngere Frauen fehlen vor allem wegen der systematischen Veränderungen der Körpertemperatur im Menstruationszyklus.

In guter Übereinstimmung mit den genannten Daten zur Phasenlage der Körpertemperatur

## 10.1 · Schlafen Männer und Frauen unterschiedlich?

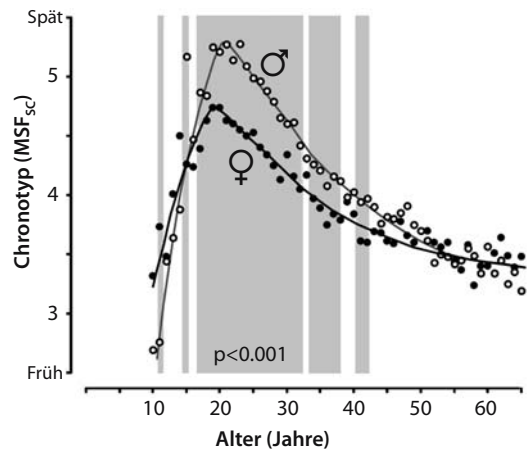
bei Frauen lagen in einer aktimetrischen Untersuchung mit 400 Erwachsenen, davon 53% Frauen, im Altersbereich von 20–70 Jahren, bei Frauen auch die Bettzeiten früher als bei Männern (Reyner u. Horne 1995). Roenneberg (2004) bestätigte die frühere Phasenlage von Frauen anhand einer großen Datenbasis von 25.000 Personen, die den Münchner Fragebogen zur Typisierung des Chronotyps (Munich Chrono Type Questionnaire, MCTQ) ausgefüllt hatten. Während Knaben und Mädchen im Alter von 10 Jahren eine frühe Phasenlage ihres Schlafes haben, verlagert sich die Phase während der Pubertät auf eine spätere Zeit. Diese Entwicklung hin zu einer späteren Phasenlage verläuft jedoch bei weiblichen und männlichen Jugendlichen unterschiedlich. Junge Frauen erreichen im Mittel mit 19,5 Jahren den Gipfel dieser Verschiebung hin zu späteren Schlafzeiten. Bei männlichen Jugendlichen hingegen dauert die Verschiebung länger und erreicht erst mit 20,9 Jahren ihr Maximum.

Nach Erreichen des geschlechtsspezifischen Maximums beginnt bei Frauen und Männern eine langsame, über mehrere Dekaden andauernde Entwicklung wieder in Richtung früherer Schlafzeiten. Die Verlaufskurven für Frauen und Männern differieren in der 2. Lebensdekade deutlich, und nähern sich mit zunehmendem Lebensalter wieder an, so dass ab der 5. Lebensdekade im Chronotyp zwischen Männern und Frauen kein Unterschied mehr zu erkennen ist (■ Abb. 10.1). Die Autoren der Untersuchung schlagen vor, den markanten Umschlagpunkt von der Phasenrückverlagerung zur Phasenvorverlagerung als Endpunkt der Pubertät und als Beginn des Erwachsenenalters anzusehen und interpretieren damit Geschlechtsunterschiede im Chronotyp als Folge eines unterschiedlichen biologischen Altersverlaufs.

Die Komplexität der Geschlechtsunterschiede bei zirkadianen Rhythmen zeigt sich auch in der unterschiedlichen Koordinierung der Phase verschiedener Rhythmen bei Frauen und Männern. So fanden Campbell et al. (1989) ein frühes Minimum der Körperkerntemperatur bei älteren Frauen im Vergleich zu älteren Männern, ohne dass sich jedoch die Phase des Schlafes zwischen den beiden Gruppen unterschied. Ähnliches beobachteten Carskadon et al. (1998) in einer Studie mit Jugend-

lichen. Hier lag die Phase des Melatoninrhythmus bei Mädchen früher als bei Jungen, obwohl sich die zeitliche Position des Schlafes nicht unterschied. Schließlich fand Griefahn (2002) in der Studie mit konstanter Routine deutliche Unterschiede in der Phase der zirkadianen Rhythmen der Körperkerntemperatur und der Melatoninsekretion bei Männern und Frauen mit dem gleichen Chronotyp. So lagen die Phasen für die Körpertemperatur und das Melatonin bei weiblichen Morgentypen deutlich früher als bei männlichen Morgentypen. Entsprechendes galt auch für männliche und weibliche Abendtypen.

Zusammenfassend ergeben sich aus den chronobiologischen Untersuchungen Hinweise auf eine **längere Bettruhe** sowie eine **frühere Phasenlage der Frauen**. Diese Geschlechtsunterschiede scheinen jedoch altersabhängig zu sein, wobei sich der Unterschied in der Phasenlage der Schlafzeit zwischen Frauen und Männern mit zunehmendem Alter nivelliert.



■ **Abb. 10.1.** Die altersabhängige Veränderung des Chronotyps verläuft bei Männern und Frauen unterschiedlich. Grau unterlegte Bereiche zeigen signifikante Geschlechtsunterschiede an. Der Chronotyp bestimmt die individuell präferierte Phasenlage für Zubettgehen und Aufstehen (Morgen- versus Abendtyp) sowie weitere Merkmale wie die Tageszeit des subjektiven Leistungsmaximums. Zur Bestimmung des Chronotyps wurden verschiedene Fragebögen entwickelt, die teils über das Internet abgerufen werden können. (Aus Roenneberg et al. 2004)

### 10.1.2 Die Schlafdauer in Bevölkerungsstudien

In drei großen deutschen Studien (3755 Studienteilnehmer der SHIP, 27.301 Teilnehmer der EPIC-Potsdam Studie und 1312 Teilnehmer der Dortmund-Gesundheitsstudie), die den Altersbereich von 25–74 Jahren abdeckten, wurde kein Einfluss von Geschlecht oder Alter auf die mittlere nächtliche Schlafdauer beobachtet (<http://www.egms.de/en/meetings/gmds2005/05gmds093.shtml>). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten einer repräsentativen Umfrage zu den Schlafgewohnheiten der deutschen Bevölkerung überein (Meier 2004). In dieser Umfrage bei 1000 Männern und Frauen ab 14 Jahre ergab sich eine vergleichbare Verteilung der Schlafzeiten von Männern und Frauen (Tab. 10.1). Allenfalls in der Gruppe derer, die an Wochentagen länger als acht Stunden schlafen, überwiegt der Anteil der Frauen. An Wochenendtagen sind es dann sowohl ein Viertel der Frauen als auch der Männer, die länger als acht Stunden schlafen.

Auch mit dem Alter ändert sich die mittlere Schlafdauer nur wenig, allerdings nimmt die Streubreite der Schlafzeiten im höheren Alter deutlich zu. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse früherer Studien zu altersabhängigen Veränderungen der Schlafdauer findet sich bei Spiegel (1981).

Am anderen Ende des Altersspektrums, nämlich in der Zeitspanne von der Geburt bis zum 16. Lebensjahr, zeigte eine Züricher Longitudinalstudie ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede. In dieser Studie wurde das Schlafverhalten von 493 Teilnehmern, deren Schlafverhalten schon in den ersten beiden Lebensjahren 7-mal erfasst wurde, anschließend bis zum 16. Lebensjahr in einjährigen Abständen untersucht (Iglowstein et al. 2003). In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen bei Kindern fand sich auch in der Züricher Langzeitstudie kein systematischer Effekt des Geschlechts auf die Schlafdauer.

Ähnlich wie bei Männern besteht auch bei Frauen eine Beziehung zwischen der selbst berichteten mittleren Schlafdauer und der Mortalität. In beiden Geschlechtern ist das Mortalitätsrisiko bei einer Schlafdauer von sieben Stunden am geringsten und erhöhte sich sowohl bei kürzeren als auch bei längeren Schlafdauern (Tab. 10.2; Patel et al. 2004). Diese Daten sprechen nicht für die Annahme eines erhöhten Schlafbedarfs bei Frauen.

### 10.1.3 Geschlechtsunterschiede im gemessenen Schlaf gesunder Personen

In einer Metaanalyse über 65 Studien mit insgesamt 3577 Personen im Alter von 5–102 Jahre fassten Ohayon et al. (2004) die Ergebnisse von objektiven Schlafmessungen mittels **Polysomnographie** oder Aktimetrie zusammen. In 17 dieser Studien mit 539 Frauen und 506 Männern wurden Geschlechtsunterschiede in den Schlafparametern geprüft. Auf dem Hintergrund einer monoton abnehmenden **Schlafdauer** und **Schlafeffizienz** (Schlafzeit/Bettzeit  $\times$  100) mit zunehmendem Lebensalter in der Gesamtgruppe waren die altersabhängigen Veränderungen der Schlafdauer und -effizienz bei Frau-

Tab. 10.2. Relatives Mortalitätsrisiko bei unterschiedlichen Schlafdauern (Patel et al. 2004)

Schlafdauer	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall
5 h oder weniger	1,15	1,02–1,29
6 h	1,01	0,94–1,08
7 h (Referenzgruppe)	1,00	–
8 h	1,12	1,05–1,20
9 h oder länger	1,42	1,27–1,58

Tab. 10.1. Verteilung der Schlafdauern bei Männern und Frauen (N=1000) an Wochentagen. (Meier 2004)

Schlafdauer	<5 h	5–6 h	6–7 h	7–8 h	>8 h
Männer	1,4%	16,3%	39,5%	31,4%	11,4%
Frauen	2,5%	16,5%	31,5%	31,9%	17,6%

en stärker ausgeprägt als bei Männern. Auch die alterskorrelierte Zunahme des Leichtschlafs (Stadium 1) und die Abnahme der REM-Latenz waren bei Frauen ausgeprägter. Unabhängig vom Alter war die Gesamtschlafzeit bei Frauen im Vergleich zu Männern länger (Effektstärke, ES 0,26) während sich für die Schlaffeizienz kein Unterschied ergab. In der **Schlafstruktur** zeigten sich Geschlechtsunterschiede mit längeren Einschlafzeiten (ES 0,35) aber weniger Wachzeiten nach dem Einschlafen (ES 0,38) bei Frauen. Bei den **Schlafstadien** unterschieden sich Frauen und Männern nicht im prozentualen Anteil von Stadium 1, während Frauen weniger Stadium 2 (ES 0,43), aber mehr Tiefschlaf (Stadien 3 und 4) aufwiesen (ES 0,49) und auch etwas mehr REM-Schlaf (ES 0,16).

Auch wenn man neuere schlafpolygraphische Untersuchungen an gesunden Frauen und Männern in die Betrachtung mit einbezieht, bleibt das Bild uneinheitlich. Während Voderholzer et al. (2003) bei Gesunden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in schlafpolygraphischen Daten fanden, hatten Frauen in einer Untersuchung von Goel et al. (2005) kürzere Schlaflatenzen und längere Schlafzeiten. Hingegen gab es zwischen Männern und Frauen keine Unterschiede in den Anteilen der Schlafstadien am Gesamtschlaf. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien können u. a. auch durch die unterschiedliche Altersverteilung der Probanden bedingt sein. Während Goel et al. junge gesunde Schläfer im Altersbereich von 18–30 Jahre untersuchten, waren die Personen in der Untersuchung von Voderholzer et al. im Schnitt doppelt so alt, und der Altersbereich war wesentlich breiter (19–79 Jahre). Da Schlafparameter alterssensitiv sind, kann der fehlende Gruppenunterschied bei Voderholzer et al. zumindest teilweise durch die Altersheterogenität der untersuchten Gruppen bedingt sein.

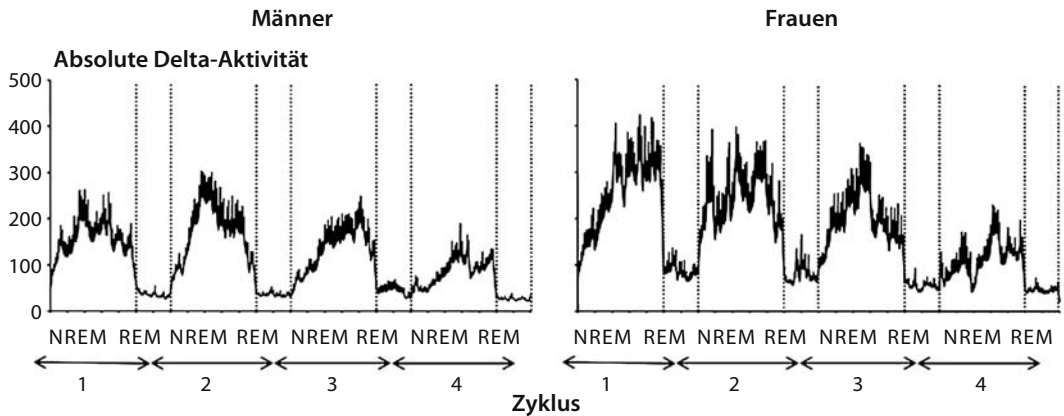
Besondere Aufmerksamkeit erfuhr der geschlechtsspezifische Unterschied im **Anteil des Tiefschlafes** (Schlafstadien 3 und 4 oder slow wave sleep, SWS), der in vielen, wenn auch nicht allen Studien gefunden wurde (Ohayon et al. 2004; Voderholzer et al. 2003; Goel et al. 2005), da der Anteil langsamwelliger Delta-Aktivität EEG (Frequenz 0,5–2,0 Hz; Amplitude  $\geq 75 \mu\text{V}$ ) als Ausdruck von Schlafintensität interpretiert wird (Bor-

bély u. Achermann 1992). Ein Grund für die uneinheitlichen Ergebnisse könnte die Unterteilung des SWS in die Schlafstadien 3 (mit einem Anteil von 20–50% hochamplitudiger Deltawellen) und Stadium 4 (mit mehr als 50% hochamplitudiger Deltawellen) bei der visuellen Schlaflauswertung sein. In der schon erwähnten Untersuchung von Gaillard (1990) ergab sich eine signifikante Wechselwirkung derart, dass Frauen im Mittel zwar weniger Stadium 3 aufwiesen als Männer (32 Minuten versus 40 Minuten), dafür aber mehr Stadium 4 (81 Minuten versus 66 Minuten).

Die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass die alterskorrelierte Abnahme der **Deltaaktivität** bei Frauen und Männern unterschiedlich verläuft. Ehlers und Kupfer (1987) fanden bei Männern und Frauen im Alter von 20–30 Jahre vergleichbare Werte für SWS (% S3 und S4). In den nachfolgenden Dekaden von 30 und 40 Jahren kam es dann bei Männern, nicht aber bei Frauen, zu einer Abnahme von SWS. Die Abnahme von SWS auf das typisch niedrige Niveau des alten Menschen fand bei Frauen später statt.

Als reliable Alternative zur visuellen Auswertung wurden in mehreren Studien auch computergestützte Algorithmen zur Erkennung von Deltaaktivität im Schlaf-EEG eingesetzt. Tatsächlich zeigen Untersuchungen mit automatischer Analyse übereinstimmend einen Geschlechtsunterschied mit höheren Amplituden oder höherer Power im Deltafrequenzbereich bei Frauen als bei Männern (Armitage 1995). Mourtazaev et al. (1995) fanden bei Frauen um 40% höhere Amplituden im Deltafrequenzbereich (0,5–2,0 Hz) als bei Männern. **■** Abb. 10.2 zeigt den Anteil von Deltaaktivität in den ersten vier Schlafzyklen bei Frauen und Männern (Latta et al. 2005).

Die möglichen Ursachen für die unterschiedliche Deltapower bei Frauen und Männern wird derzeit kontrovers diskutiert. Der Geschlechtsunterschied gilt für die absolute, nicht aber für die relative Deltapower. Darüber hinaus haben Kemp et al. (2000) ein alternatives Analyseverfahren für die Analyse der Deltaaktivität entwickelt, die sog. slow-wave microcontinuity, das nach Meinung der Autoren eine Unterscheidung zwischen schlafspezifischen und anderen physiologischen oder anatomischen Effekten erlaubt. Sie schließen aus ihren



■ **Abb. 10.2.** Mittelwertprofil ( $\pm$ SEM) der Deltaaktivität ( $\mu\text{V}^2$ ) im Schlaf-EEG der ersten vier Schlafzyklen der Nacht bei älteren Männern (links) und Frauen (rechts). (Aus Latta et al. 2005)

Ergebnissen, dass es sich bei dem geschlechtsspezifischen Unterschied der Deltaaktivität im Schlaf-EEG um einen nicht-schlafspezifischen Effekt handelt, der durch andere physiologische oder auch anatomische Unterschiede, wie z. B. die unterschiedliche Kalottendicke bei Männern und Frauen, bedingt sein könnte.

Zusammenfassend ergeben die polysomnographischen Untersuchungen Hinweise auf Geschlechtsunterschiede, die allerdings in der Tendenz nicht einheitlich sind. Frauen haben längere Schlafzeiten, weniger Wachzeiten im Schlaf, höhere Anteile an SWS sowie eine höhere Power im Delta-Frequenzbereich. Dies könnte auf einen »besseren« Schlaf bei Frauen hinweisen, jedoch bei einer verlängerten Schlaflatenz. Die alterskorrelierte Abnahme der Schlafdauer und der Schlaffeffizienz bei Frauen jedoch stärker ausgeprägt als bei Männern. Damit ergibt sich insgesamt ein noch uneinheitliches Bild für den normalen Schlaf. Im Folgenden sollen geschlechtsspezifische Unterschiede bei Schlafstörungen behandelt werden.

#### 10.1.4 Schlafstörungen

Populationsstudien zeigen Unterschiede in der Prävalenz von Schlafstörungen bei Frauen und Männern (Krishnan u. Collop 2006) (■ Tab. 10.3). In den folgenden Abschnitten werden die verschie-

denen Schlafstörungen nach ihren geschlechtsspezifischen Prävalenzen gruppiert.

#### Insomnie

Eine Metaanalyse zu Geschlechterdifferenzen in der Prävalenz der Insomnie, die über 29 Studien und mehr als eine Million Teilnehmer berechnet wurde, ergab ein relatives Risiko (risk ratio) von 1,41 (1,28–1,55), d. h. die Wahrscheinlichkeit an einer Insomnie zu erkranken ist bei Frauen etwa 1,5-mal so hoch als bei Männern (Zhang u. Wing 2006). Wie die Daten zur Insomnie in ■ Tab. 10.3 zeigen, können die Prävalenzzahlen zwischen den einzelnen Studien in Abhängigkeit von der Definition der Insomnie und den verwendeten Befragungsinstrumenten deutlich variieren. Das relative Risiko von Frauen, an Insomnie zu leiden, war jedoch in allen Studien um einen ähnlichen Betrag erhöht. Die höhere Insomnieprävalenz von Frauen gilt sowohl für die akute Insomnie (Anpassungsinsomnie) als auch für die chronische psychophysiologische Insomnie (American Academy of Sleep Medicine 2005). Die von Voderholzer et al. (2003) geäußerte Vermutung, dass die höhere Prävalenz der Insomnie bei Frauen Folge einer höheren Rate von Depressionen und Angsterkrankungen sei, wurde von anderen Autoren mit dem Argument bezweifelt, dass diese Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung zu selten seien, um die hohe



■ **Tab. 10.3.** Prävalenz von Schlafstörungen bei Frauen und Männern

Studie	Land	Anzahl	Alter (Jahre)	Prävalenz (%)	
				Frauen	Männer
<i>Insomnie<sup>1</sup></i>					
Mellinger et al. 1985	USA			20	14
Wittchen et al. 2001	Deutschland	19.155	16–80+	29,7	21,8
Weyerer u. Dilling 1991	Deutschland	1539	50–70+	34,3	21,4
Ohayon u. Roth 2001	Europa	24.600	15–80+	13,5	8,5
Meier 2004	Deutschland	1000	≥14	24,1	13,0
<i>Restless-leg-Syndrom<sup>2</sup></i>					
Allen et al. 2005	Europa, USA	15.391	>18	6,2	2,8
Berger et al. 2004	Deutschland	4107	20–79	13,4	7,6
Bjorvatn et al. 2005	Norwegen, Dänemark	2005	>18	13,4	9,4
Ohayon u. Roth 200	Europa	18.980	15–100	7,1	3,6
Tison et al. 2005	Frankreich	10.263	18–80+	10,8	5,8
<i>Schlafbezogene Atmungsstörungen<sup>3</sup></i>					
Young et al. 1993	USA	626	30–60	4	9
Bixler et al. 1998, 2001	USA	1741	20–99	2	7
Durán et al. 2001	Spain	400	30–70	7	14

<sup>1</sup>Übersicht bei Ohayon 2002, Metaanalyse bei Zhang u. Wing 2006

<sup>2</sup>Übersicht bei Zucconi u. Ferini-Strambi 2004

<sup>3</sup>Übersicht bei Jordan u. McEvoy 2003; Young et al. 2002; Diagnosekriterium AHI ≥15

Prävalenz für Insomnie bei Frauen ausreichend zu erklären.

Das höhere relative Risiko von Frauen für Insomnie kontrastiert mit dem Befund schlafpolygraphischer Untersuchungen, die eine vergleichbare Schlafqualität bei Männern und Frauen fanden. Beim derzeitigen Kenntnisstand muss offen bleiben, ob die höhere Prävalenz für Insomnie bei Frauen

- aus den weiter oben beschriebenen Unterschieden in der physiologischen Schlafstruktur,
- aus anderen physiologischen Unterschieden oder
- aus unterschiedlichen sozialen Rollen und Aufgaben resultiert.

Um letztere Frage zu klären, müssten weit mehr als in bisherigen Studien Modelle entwickelt werden, die Faktoren wie beispielsweise den sozialen Status,

die Art der Berufsarbeit, das Einkommen und den Familienstatus kontrollieren.

### Restless-leg-Syndrom (RLS)

Auch beim RLS ist das relative Risiko für Frauen mit etwa 1,5–2,0 höher als für Männer, bei Prävalenzangaben von 6–13% für Frauen und 3–9% für Männer (■ Tab. 10.3). Gehäuft tritt RLS während der Schwangerschaft auf. Da dies vor allem für Frauen mit einer positiven Familienanamnese gilt, ist die Schwangerschaft eher als Auslöser denn als Ursache der Symptomatik anzusehen (Montplaisir et al. 2005).

### Schlafbezogene Atmungsstörungen

Eine Schlafstörung mit deutlich höherer Prävalenz bei Männern ist das obstruktive **Schlafapnoe-**

**Syndrom (OSAS)** (■ Tab. 10.3). In einer umfassenden US-amerikanischen Studie von Personen im mittleren Lebensalter fand sich eine symptomatische Schlafapnoe bei 4% der Männer und 2% der Frauen (Young et al. 1993). Zudem zeigen Männer einen früheren Beginn der Erkrankung. Bei Frauen steigt die Erkrankungsrate erst nach der Menopause an, erreicht aber auch dann nicht

das Niveau der Männer. In einer großangelegten griechischen Schlaflaborstudie bei 1010 Patienten mit OSAS, davon 844 Männer und 166 Frauen, unterschieden sich die Gruppen zwar nicht im Körpergewicht (BMI  $31,6 \pm 5,5$  bei Männern und  $32,5 \pm 8,1$  bei Frauen); die weiblichen Patienten waren jedoch mit  $56,9 \pm 10,6$  Jahren signifikant älter als männliche Patienten mit  $50,6 \pm 11,7$  Jahren. Der

■ Tab. 10.4. Mechanismen, die zu geschlechtsspezifischen Unterschieden beim Auftreten von OSAS beitragen

Parameter	Männer	Frauen
<i>Fett und sein Verteilungsmuster</i>		
Body Mass Index (Körpermasse, BMI)	++	+++
Fettverteilung im Oberkörper	+++	+
Nackenumfang	++	+
Fettgehalt des Nackens	+	+
Weiches Gewebe des Nackens	++	+
Volumen des weichen Gaumens	++	+
Volumen der Zunge	++	+
<i>Obere Atemwege, Anatomie und Funktion</i>		
Pharynxgröße	++	+
Kollapsneigung der oberen Atemwege	++	+
Widerstand der oberen Atemwege im Wachen	++	+
Widerstand der oberen Atemwege im Schlaf	+	+
Muskelaktivität der oberen Atemwege im Wachen	+	+
<i>Kontrolle der Ventilation</i>		
Nachentladung des Genioglossus und des Diaphragmas	+	+
Hyperkapnischer Ventilationsantrieb – im Wachen	++	+
Zentraler Antrieb der oberen Atemwegsmuskulatur	+	+
Apnoe-Schwelle im NREM-Schlaf	+	++
Erhöhter zentraler Atemantrieb (erhöhte Chemosensitivität)	+	++
<i>Hormonstatus</i>		
Gesteigerte Ventilation durch Progesteron	+	+++
Aktivität der oberen Atemwegsmuskulatur durch Progesteron	+	+++
Pharynxkollapsibilität durch Testosteron	+++	+
Leptinniveau	++	+++

Für die Zitate der Untersuchungen, auf denen die beschriebenen Geschlechtsunterschiede basieren, verweisen wir auf die Arbeit von Kapsimalis und Kryger (2002). Viele Untersuchungen, die in die Tabelle eingingen, wurden bei Gesunden durchgeführt. Die Anzahl der Pluszeichen ist ein qualitativer Index für den Vergleich von Männern und Frauen. So ist z. B. ist der Nackenumfang bei Männern mit OSAS größer als bei Frauen. Bei einigen Mechanismen stimmten die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen nicht überein.

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als Indikator der Schwere der schlafbezogenen Atmungsstörung war bei Männern mit  $42,4 \pm 28,2$  kritischen Atemereignissen pro Stunde höher als bei Frauen die einen mittleren AHI von  $32,6 \pm 28,7$  aufwiesen. Schließlich war der Schlaf der weiblichen Patienten in verschiedenen Aspekten (Einschlafdauer, Schlafeffizienz und Wachzeit nach dem Einschlafen) stärker gestört als der der männlichen Patienten (Vagiakis et al. 2006).

Auch das relative Risiko für **Schnarchen** ist in allen epidemiologischen Studien bei Männern 1,4- bis 2,7-mal höher als bei Frauen (Hoffstein 2005). Das Ergebnis weist auf einen möglicherweise hormonell bedingten Unterschied in der Regulation der Wandspannung der oberen Atemwege und der Kollapsneigung bei Männern und Frauen hin.

In einer Übersichtsarbeit haben Kapsimalis und Kryger (2002) die Mechanismen bewertet, die im Zusammenhang mit dem protektiven Effekt des weiblichen Geschlechts auf schlafbezogene Atmungsstörungen untersucht worden sind (■ Tab. 10.4). Einige der beschriebenen Effekte sind kritisch zu beurteilen, da sie auf Unterschieden zwischen Stichproben gesunder Männern und Frauen basieren und nur eine Minderheit der Gesamtpopulation schlafbezogene Atmungsstörungen entwickelt. Als zwei gesicherte Risikofaktoren nehmen die Autoren jedoch den Einfluss von Hormonen auf die pathophysiologischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie Unterschiede in der Kollapsneigung der oberen Atemwege zwischen Männern und Frauen an.

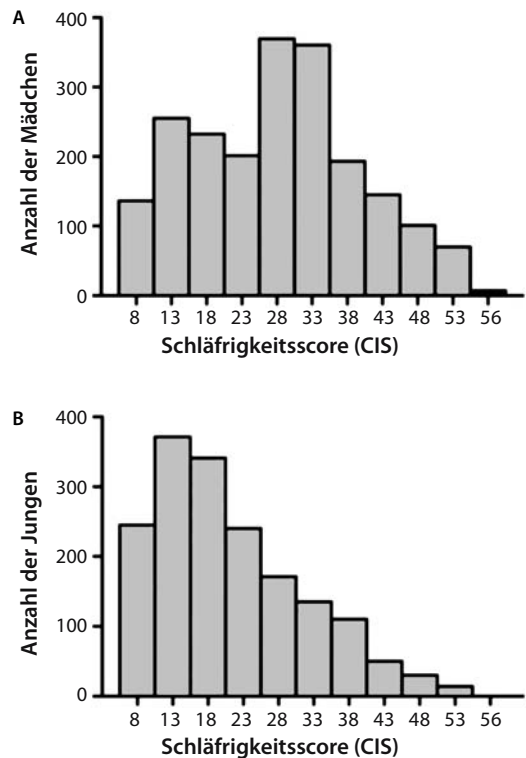
### Schlafstörungen mit Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom

Bei den beiden Hauptformen von Schlafstörungen mit Tagesschläfrigkeit als Leitsymptom, nämlich bei der **Narkolepsie** und bei der **idiopathischen Hypersomnie**, sind Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen (Partinen u. Hublin 2005).

Tagesschläfrigkeit ist jedoch über diese Krankheitsgruppen hinaus ein häufiges Problem schon bei Jugendlichen, das auch die schulischen Leistungen beeinträchtigt (Gibson et al. 2006). In einer großen holländischen Untersuchung mit 1718 Jungen und 1749 Mädchen war Müdigkeit, gemessen mit

einem mehrdimensionalen Fragebogen (Checklist Individual Strength, CIS), ein häufiges Problem, wobei in dieser Studie Mädchen mit 20,5% häufiger betroffen waren als Jungen mit 6,5% (■ Abb. 10.3; ter Wolbeek et al. 2006). Dieses Ergebnis stimmt mit der Aussage einer Übersichtsarbeit überein, deren Autoren ebenfalls einen höheren Anteil von Tagesschläfrigkeit bei Mädchen im Schulalter und Frauen im jungen Erwachsenenalter angaben, jedoch keine klaren Geschlechtsunterschiede in der Tagesschläfrigkeit im mittleren und höheren Lebensalter fanden (Partinen u. Hublin 2005).

Auch in einer neueren Studie zur Schläfrigkeit, die auf einer normativen amerikanischen Population mit 703 Personen im Altersbereich von 20–98 Jahren basiert, ergaben sich keine signifikanten Geschlechtsunterschied im Punktwert der Epworth Schläfrigkeits-Skala (ESS), einer häufig



■ **Abb. 10.3.** Verteilung der Schläfrigkeitsscores bei Mädchen (A) und Jungen (B), gemessen mit der mehrdimensionalen Skala Checklist Individual Strength (CIS). (Aus ter Wolbeek et al. 2006)

verwendeten, validen Skala zur Selbstbeurteilung der Schlafneigung in unterschiedlichen Alltagssituationen (Sanford et al. 2006).

Bei der sehr seltenen Form der periodischen Hypersomnie, dem **Kleine-Levin-Syndrom** mit etwa 200 in der Literatur beschriebenen Fällen, überwiegen männliche Personen im Verhältnis von 4:1 (American Academy of Sleep Medicine 2005).

## Parasomnien

Als Parasomnien werden ungewöhnliche, den Schlaf begleitende oder störende motorische Entäußerungen oder Verhaltensweisen bezeichnet wie z. B. Sprechen im Schlaf, Schlafwandeln, Schlafähmung oder REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD). Diese sind häufig an bestimmte Phasen des Schlafes (REM- oder Non-REM-Schlaf) oder an Zustandsübergänge (Einschlafen, Aufwachen, Übergang von Tief- in Leichtschlaf) gebunden (American Academy of Sleep Medicine 2005). Partinen und Hublin (2005) nennen verschiedene Gründe, wie z. B. die Verschiedenheit der Störungen sowie die Schwierigkeit, sie zuverlässig zu beobachten, die das Fehlen zuverlässiger epidemiologischer Daten erklären.

Die **Arousalstörungen aus dem Non-REM-Schlaf** heraus (verwirrtes Erwachen, Schlafwandeln und Pavor nocturnus) zeigen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in ihrer Prävalenz (American Academy of Sleep Medicine 2005). Das Auftreten von **Alpträumen** ist häufiger bei Mädchen beschrieben worden (American Academy of Sleep Medicine 2005). Genaue Prävalenzzahlen zur Häufigkeit der **schlafbezogenen Essstörungen** (night eating syndrome) fehlen noch, es scheint aber häufiger bei Frauen aufzutreten (American Academy of Sleep Medicine 2005).

Von den REM-Schlaf assoziierten Parasomnien zeigt die **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** (RBD) sowohl als idiopathische RBD als auch in Verbindung mit anderen neurologischer Erkrankungen, wie z. B. Morbus Parkinson, eine sehr viele höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen auf (Verhältnis 9:1), wobei die Krankheit vorwiegend Männer im Alter über 50 Jahre betrifft (Schenck et al. 1986; Schenck u. Mahowald 2002).

Schließlich gibt es bei der **Enuresis nocturna**, einer typischen Parasomnie des Kindesalters ein

häufigeres Auftreten bei Knaben mit einem Verhältnis von bis zu 3:1 (Laberge et al. 2000; Shang et al. 2006; Stein et al. 2001).

Zusammenfassend ergibt sich ein differenziertes Bild mit krankheitsspezifischen Unterschieden in den Prävalenzraten für Frauen und Männer (■ Tab. 10.3). Schlüssige Erklärungen für den Einfluss des Geschlechts auf die Prävalenz von Schlafstörungen fehlen derzeit weitgehend. Um hier weiterzukommen werden zuverlässige Daten einschließlich möglicher biologischer und sozialer Einflussfaktoren benötigt.

### 10.1.5 Geschlechtsspezifische Reaktionen im Schlafverhalten auf Stressoren

Die teils ausgeprägten Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei Schlafstörungen könnten zumindest teilweise durch geschlechtsspezifisch unterschiedliche Reaktionen auf Stressoren bedingt sein. Diese Annahme wurde in einer Studie mit zwei unterschiedlichen Stressoren bei männlichen und weiblichen Mäusen (C57BL/6j) geprüft (Koehl et al. 2006). Die Tiere wurden entweder einem sechsstündigem **Schlafentzug** oder einer einstündigen **Bewegungseinschränkung** als Stressoren ausgesetzt. Während sich männliche und weibliche Tiere in ihrer Reaktion auf Schlafentzug nicht unterschieden, waren die Veränderungen des Schlafes auf den Stressor Fixierung geschlechtsspezifisch. Männliche Tiere zeigten nach dem Ende der Bewegungseinschränkung initial eine stärkere Schlafhemmung sowie einen stärkeren Rebound von REM-Schlaf. Das Ergebnis weist auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Stressempfindlichkeit und im Reaktionsverhalten des Schlafes auf Stressoren hin.

### 10.1.6 Frauenspezifische Einflussfaktoren auf den Schlaf

Außer den bisher besprochenen Unterschieden im normalen oder gestörten Schlaf zwischen Männern und Frauen, gibt es in der Lebensgeschichte von Frauen geschlechtsspezifische Faktoren, die durch hormonelle Umstellungen charakterisiert sind und

zum Teil mit sozialen Veränderungen assoziiert sind. Über beide Wege kann das Schlafverhalten in diesen Lebenssituationen beeinflusst werden.

### Menstruationszyklus

Der Zeitpunkt der Regelblutung in dem normalerweise 28-tägigen menstruellen Zyklus wird als Tag 1 bezeichnet. Die 14-tägige Phase bis zum Eisprung (Ovulation) wird als präovulatorische, folliculäre Phase, die nachfolgende 14-tägige Phase als postovulatorische, luteale Phase. In der 14-tägigen ovariellen Reifungsphase steigt der ovarielle Östradiolspiegel stetig an und gleichzeitig werden die hypophysären Hormone LH und FSH gehemmt. Im Zeitraum zwischen dem 12. und dem 15. Zyklustag, der Ovulationsphase, kommt es nach einem weiteren Anstieg von Östradiol, zu einem steilen Anstieg von LH und FSH mit der Folge des Follikelsprungs und der Freisetzung des befruchtungsfähigen Eizelle (Ovulation). Mit der Ovulation setzt ein plötzlicher Anstieg des Progesteronspiegels im Blut ein und als Folge der thermogenen Wirkung des Progesterons steigt die Körperkerntemperatur etwa 0,5°C. Im Falle der Befruchtung kommt es zum Einnisten eines befruchteten Eies in die Uterusschleimhaut (Endometrium). Bei ausbleibender Befruchtung stirbt das Endometrium ab und wird mit der Menstruationsblutung ausgeschwemmt.

Die wechselnden Phasen des Menstruationszyklus können aufgrund hormoneller Umstellungen und damit verbundener physiologischer Vorgänge die Schlafregulation beeinflussen (Parry et al. 2006a). Dabei erleben einige Frauen in der prämenstruellen Phase und während der Menstruation eine erniedrigte Schlafqualität (Baker u. Driver 2004) und in der postmenstruellen Phase Schläfrigkeit. Damit in Übereinstimmung beobachteten Shibui et al. (2000) in einer Schlaflaborstudie in der lutealen Phase, d. h. nach dem Eisprung, einen höheren Anteil an langsamwelligem Schlaf (Tiefschlaf) als in der folliculären Phase.

Wie bei der Komplexität der Fragestellung und den zu kontrollierenden Einflussvariablen zu erwarten, gibt es nur wenige schlafpolygraphische Studien, die zu unterschiedlichen Zeiten des menstruellen Zyklus durchgeführt wurden. Die schon

weiter oben beschriebene Diskrepanz zwischen subjektiver Schlafbeurteilung und objektiven Messungen des Schlafes mittels Polysomnographie (PSG) zeigt sich auch bei Schlafuntersuchungen im Menstruationszyklus. Im Unterschied zu Angaben über gestörten Schlaf, vor allem gegen Ende der lutealen Phase und während der Menstruation, zeigten die PSG-Untersuchungen für diese Zeitspanne bei jungen Frauen weder verlängerte Einschlafzeiten noch eine reduzierte Schlafeffizienz (Armitage et al. 2005). In einer PSG-Untersuchung, die bei neun jungen Frauen über alle Nächte eines Menstruationszyklus durchgeführt wurde, ergaben sich auch keine Unterschiede in der Dauer oder Abfolge der Tiefschlafphasen mit langsamwelliger Deltaaktivität im EEG. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigte sich jedoch in der lutealen Phase eine Zunahme von Schlafstadium 2 sowie eine erhöhte Schlafspindelaktivität. Schließlich kam es in der lutealen Phase, verglichen mit der folliculären Phase des Menstruationszyklus zu einer Verkürzung der REM-Latenz und einer geringen Abnahme der Menge an REM-Schlaf (Driver et al. 1996; Armitage et al. 2005). Es wird vermutet, dass die Veränderungen des Schlafes im Menstruationszyklus durch ZNS-aktive Neurosteroiden bewirkt werden (Driver u. Baker 1998).

### Schwangerschaft

Eine Zunahme von Schlafstörungen in der Schwangerschaft kann durch Veränderungen im hormonellen Milieu, dem Wachstum des Fötus und dadurch bedingte Einschränkungen der Beweglichkeit im Schlaf, aber auch durch die Erwartung der Geburt und durch Ängste bedingt sein. Außerdem treten während der Schwangerschaft vermehrt spezifische Schlafstörungen wie Schlafapnoe und RLS auf. Als Folge des gestörten Nachtschlafs kann es vermehrt zu Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit kommen (Wolfson u. Lee 2005; Parry et al. 2006a). Neben dem Anstieg des Progesteronspiegels von 20–30 ng/ml im ersten Trimester der Schwangerschaft auf 300–400 ng/ml im dritten Trimester, können andere physiologische Veränderungen den Schlaf in der Schwangerschaft verändern und beeinträchtigen, beispielsweise das vermehrte nächtliche Wasserlassen. Eine Tendenz

zu vermehrtem Schlaf findet sich im ersten Trimester, geht aber im zweiten und dritten Trimester in einen Schlaf mit vermehrten Wachphasen und einer reduzierten Schlafeffizienz über. Vor allem gegen Ende der Schwangerschaft können Unbequemlichkeiten der Lage, verbunden mit Rückenschmerzen, unregelmäßige Uteruskontraktionen, periodische Beinbewegungen und Beinkrämpfe im Schlaf sowie schlafbezogene Atmungsstörungen zu diesen Schlafunterbrechungen beitragen. PSG-Untersuchungen zeigten in allen Stadien der Schwangerschaft eine Abnahme des Tiefschlafs, der durch langsamwellige Deltaaktivität im Schlaf-EEG gekennzeichnet ist (Driver u. Shapiro 1992; Brunner et al. 1994). Umgekehrt kommt es nach der Geburt zu einem Anstieg des langsamwelligen Schlafs.

## Menopause

Die Menopause bezeichnet den Zeitpunkt an dem aufgrund eines Nachlassens der Ovarialfunktion die Fortpflanzungsfähigkeit der Frau endet. Die Umstellung beginnt mit einer menopausalen Übergangsphase, der Perimenopause. In diesem Zeitraum kommt es zu einer Verlängerung des Menstruationszyklus sowie zu einem Ausbleiben von zwei oder mehr Zyklen in Folge. Der Beginn der Postmenopause ist durch eine 12-monatige Amenorrhö definiert. Das Klimakterium beginnt mit der Perimenopause, etwa um das 50. Lebensjahr.

Im Zusammenhang mit den hormonellen Umstellungen mit erniedrigten Werten der ovariellen Hormone (Östrogen und Progesteron) und erhöhten Werten der hypophysären Gonatropine sowie den häufigen menopausalen, vasomotorischen Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtlichem Schwitzen treten vermehrt Schlafstörungen im Sinne einer Insomnie und Müdigkeit am Tage auf (Moe 2005). Nach einigen Studien kommt es in diesem Lebensabschnitt zu einer Verdoppelung der Schlafstörungen, verglichen mit der der Prämenopause (Young et al. 2003). Die Unterschiede bleiben auch dann bestehen, wenn konfundierende Faktoren wie das Alter und depressive Störungen kontrolliert wurden. Auch hier ist es wieder so, dass die subjektiv erlebten Schlafstörungen weit ausgeprägter sind als die objektiven schlafpolygraphischen (PSG) Befunde (Shaver et al. 2001; Young

et al. 2003). In einem Vergleich menopausaler depressiver Frauen mit Kontrollpersonen war der Schlaf der depressiven Frauen sowohl objektiv als auch subjektiv stärker gestört, sie waren seltener Morgentypen und sie klagten mehr über Hitzewallungen (Parry et al. 2004)

Gesichert sind bei postmenopausalen Frauen ein Anstieg von schlafbezogenen Atmungsstörungen (Bixler et al. 2001; Young et al. 2003), eine Gewichtszunahme sowie ein höheres Risiko für Bluthochdruck. Alle drei Faktoren sind abhängig voneinander und erhöhen das Mortalitätsrisiko. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den Beitrag der Menopause und des Alters an diesem Gesamtrisiko weiter aufzuschlüsseln.

Parry et al. (2006b) untersuchten in einer Übersichtsarbeit den möglichen Zusammenhang zwischen depressiven Störungen bei Frauen in der Menopause und den Veränderungen des Schlafs und der zirkadianen Rhythmen von Melatonin, Kortisol und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und Prolaktin in dieser Lebensphase, sowie den Effekt von Therapiemaßnahmen. Während die vorliegenden Untersuchungen für die Hormone Kortisol, TSH und Prolaktin keinen systematischen Unterschied zwischen Frauen mit einer Depression und gesunden menopausalen Frauen ergaben, war die nächtliche Melatoninsekretion bei depressiven Frauen erhöht und es kam zu einem verzögerten Absinken der Melatoninsekretion am Morgen. Unter dem Einfluss einer Östrogenbehandlung zeigte sich bei gesunden Frauen keine Veränderung in den genannten Hormonen, hingegen kam es bei depressiven Frauen zu einem Anstieg von Prolaktin und zu einer Abnahme von TSH.

Bis zur Veröffentlichung der möglichen negativen Folgen einer Hormonersatztherapie (Writing Group for the Women's Health Initiative 2002), wurde diese im großen Maßstab auch bei gesunden postmenopausalen Frauen angewendet. In den Jahren zuvor wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass es unter der Östrogenbehandlung oder Hormonersatztherapie zu einer Abnahme der Hitzewallungen und einer Verbesserung der Schlafqualität mit verkürzter Schlaflatenz kam, außerdem zu weniger nächtlichen Wachphasen und einer Zunahme des REM-Schlafs (Polo-Kantola et al. 1998; Parry 2004; Moe 2005).

**Fazit**

Trotz einer vergleichbaren Grundstruktur unterscheidet sich der Schlaf von Frauen und Männern in mehrfacher Hinsicht. Schlafpolygraphisch besteht ein Unterschied im Ausmaß langsamwelliger Deltaaktivität im Schlaf-EEG mit höheren Anteilen der absoluten Deltapower bei Frauen. Die Ursache dieses Phänomens sowie seine Bedeutung für die Schlafregulation sind noch nicht schlüssig geklärt. Bemerkenswert ist weiterhin der Befund, dass die subjektiv beurteilte Schlafqualität bei Frauen häufiger beeinträchtigt ist als bei Männern und dass Frauen häufiger an Insomnie leiden. Männer zeigen hingegen über alle Lebensphasen hinweg ein höheres Risiko für schlafbezogene Atmungsstörungen, auch wenn das relative Risiko für diese

Störung bei Frauen nach der Menopause stark ansteigt.

Der Schlaf von Frauen wird darüber hinaus in den verschiedenen Lebensphasen zusätzlich durch Änderungen des hormonellen Milieus und damit assoziierten biologischen Veränderungen modifiziert, beginnend mit der Menarche, während des Menstruationszyklus, in der Schwangerschaft und in der Menopause. Die Studienlage ist derzeit in vielen Bereichen ungenügend. Weitgehend ungeklärt ist zudem die Frage, welche Anteile biologische, psychologische und soziale Faktoren, beziehungsweise deren Wechselwirkungen an den Unterschieden im Schlafverhalten, der Schlafstruktur und in der erlebten Schlafqualität von Männern und Frauen haben.

**Literatur**

- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L (2005) Restless legs syndrome prevalence and impact. REST general population study. *Arch Int Med* 165:1286–1292
- American Academy of Sleep Medicine (2005) ICSD-2 – International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Ill.
- Armitage R (1995) The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep* 18:334–341
- Armitage R, Baker FC, Parry BL (2005) The menstrual cycle and circadian rhythms. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 1266–1286
- Baker FC, Driver HS (2004) Self-reported sleep across the menstrual cycle in young, healthy women. *J Psychosom Res* 56:239–243
- Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C (2004) Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Int Med* 164:196–202
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A (1998) Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 157:144–148
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A (2001) Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 163:608–613
- Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus IH, Pallesen S (2005) Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 6:307–312
- Borbély AA, Achermann P (1992) Concepts and models of sleep regulation. *J Sleep Res* 1:63–79
- Brunner DP, Munch M, Biedermann K, Huch R, Borbély AA (1994) Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. *Sleep* 17:576–582
- Campbell SS, Gillin JC, Kripke DF, Erikson P, Clopton P (1989) Gender differences in the circadian temperature rhythms of healthy elderly subjects: relationships to sleep quality. *Sleep* 12:529–536
- Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzichinsky O, Seifer R (1998) Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 21:871–881
- Driver HS, Shapiro CM (1992) A longitudinal study of sleep stages in young women during pregnancy and postpartum. *Sleep* 15:449–453
- Driver HS, Baker FC (1998) Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev* 2:213–229
- Driver HS, Dijk DJ, Werth E, Biedermann K, Borbély AA (1996) Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 81:728–735
- Driver H, Cachon J, Dableh L, Cushing M, Baker F, Cote K, Wolfson A (1999) Gender representation in sleep research. *J Sleep Res* 8:157–159
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A (2001) Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163:685–689
- Ehlers CL, Kupfer DJ (1997) Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? *J Sleep Res* 6:211–215.

- Eibl-Eibesfeldt I (1995) Die Biologie des menschlichen Verhaltens. Grundriß der Humanethologie, 3. Aufl. Piper, München Zürich
- Gaillard J-M (1990) Le sommeil, ses mécanismes et ses troubles. Doin éditeurs, Paris
- Gibson ES, Powles AC, Thabane L, O'Brien S, Molnar DS, Trajanovic N, Ogilvie R, Shapiro C, Yan M, Chilcott-Tanser L (2006) »Sleepiness« is serious in adolescence: two surveys of 3235 Canadian students. *BMC Publ Health* 6:116
- Goel N, Kim H, Lao P (2005) Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol Int* 22:905–915
- Griefahn B (2002) The validity of the temporal parameters of the daily rhythm of melatonin levels as an indicator of morningness. *Chronobiol Int* 19:561–577
- Hoffstein V (2005) Snoring and upper airway resistance. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 1001–1012
- Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH (2003) Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 111:302–307
- Jordan AS, McEvoy RD (2003) Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 7:377–389
- Kapsimalis F, Kryger MH (2002) Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 25:499–506
- Kemp B, Zwiderman AH, Tuk B, Kamphuisen HAC, Oberyé JJJ (2000) Analysis of a sleep-dependent neuronal feedback loop: the slow-wave microcontinuity of the EEG. *IEEE Trans Biomed Engineering* 47:1185–1194
- Koehl M, Battle S, Meerlo P (2006) Sex differences in sleep: the response to sleep deprivation and restraint stress in mice. *Sleep* 29:1224–1231
- Krishnan V, Collop NA (2006) Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 12:383–389
- Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J (2000) Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 106:67–74
- Latta F, Leproult R, Tasali E, L'Hermite-Balériaux M, Copinschi G, Van Cauter E (2005) Sex differences in nocturnal growth hormone and prolactin secretion in healthy older adults: relationship with EEG variables. *Sleep* 28:1519–1524
- Meier U (2004) Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung – eine repräsentative Studie. *Somnologie* 8:87–94
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH (1985) Insomnia and its treatment. *Arch Gen Psychiat* 42:225–232
- Moe KE (2005) Menopause. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 1287–1296
- Moe KE, Prinz PN, Vitiello MV (1991) Healthy elderly women and men have different entrained circadian temperature rhythms. *J Am Geriatr Soc* 39:383–387
- Money J, Ehrhardt AA (1972) Man and woman, boy and girl: the differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity. John Hopkins University Press, Baltimore
- Montplaisir J, Allan RP, Walters AS, Ferini-Strambi L (2005) Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 839–852
- Mourtazaev MS, Kemp B, Zwiderman AH, Kamphuisen HAC (1995) Age and gender affect different characteristics of slow waves in the sleep EEG. *Sleep* 18:557–564
- Ohayon MM (2002) Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 6:97–111
- Ohayon MM, Roth T (2001) What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res* 51:745–755
- Ohayon MM, Roth T (2002) Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res* 53:547–554
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV (2004) Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27:1255–1273
- Parry BL, Meliska CJ, Martinez LF, Basavaraj N, Zirpoli GG, Sorenson D, Maurer EL, Lopez A, Markova K, Gamst A, Wolfson T, Hauger R, Kripke D (2004) Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. *J Am Med Womens Assoc* 59:135–145
- Parry BL, Martínez LF, Maurer EL, López AM, Sorenson D, Meliska CJ (2006a) Sleep, rhythms and women's mood. Part I. Menstrual cycle, pregnancy and postpartum. *Sleep Med Rev* 10:129–144
- Parry BL, Martínez LF, Maurer EL, López AM, Sorenson D, Meliska CJ (2006b) Sleep, rhythms and women's mood. Part II. Menopause. *Sleep Med Rev* 10:197–208
- Partinen M, Hublin C (2005) Epidemiology of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 626–647
- Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, Stampfer MJ, Hu FB (2004) A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 27:440–444
- Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, Irjala K, Polo O (1998) When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol* 178:1002–1009
- Reyner LA, Horne JA (1995) Gender- and age-related differences in sleep determined by home-recorded sleep logs and actimetry from 400 adults. *Sleep* 18:127–134
- Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Meroow M (2004) A marker for the end of adolescence. *Curr Biol* 14:1038–1039
- Sanford SD, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Taylor DJ, Bush AJ (2006) The influence of age, gender, ethnicity, and insomnia on Epworth sleepiness scores: A normative US population. *Sleep Med* 7:319–326
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW (1968) Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9:293–308



- Schenck CH, Mahowald MW (2002) REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep* 25:120–138
- Shang CY, Gau SSF, Soong WT (2006) Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavioral problems. *J Sleep Res* 15:63–73
- Shaver JLF, Giblin E, Paulsen V (1991) Sleep quality subtypes in midlife women. *Sleep* 14:18–23
- Shibui K, Uchiyama M, Okawa M, Kudo Y, Kim K, Liu X, Kamei Y, Hayakawa T, Akamatsu T, Ohta K, Ishibashi K (2000) Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry* 48:1062–1068
- Spiegel R (1981) Sleep and sleeplessness in advanced age. MTP Press, Lancaster
- Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R (2001) Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics* 107:E60–69
- ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A, Heijnen CJ (2006) Severe fatigue in adolescents: a common phenomenon? *Pediatrics* 117:1078–1086
- Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A (2005) Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey: The INSTANT study. *Neurology* 65:239–246
- Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, Roussos C, Kryger M (2006) Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 7:424–430
- Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B, Riemann D (2003) Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 17:162–172
- Wever RA (1979) The circadian system of man – results of experiments under temporal isolation. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Wever RA (1984) Sex differences in human circadian rhythms: intrinsic periods and sleep fractions. *Experientia* 40:1226–1234
- Weyerer S, Dilling H (1991) Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian Field Study. *Sleep* 14:392–398
- Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D, Pittrow D, Steiger A, Pfister H (2001) NISAS-2000 – die »Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study«. *Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Nervenheilkunde* 20:4–16
- Wolfson AR, Lee KA (2005) Pregnancy and the postpartum period. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) *Principles and practice of sleep medicine*, 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp 1278–1286
- Writing Group for the Women's Health Initiative (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:2819–2825
- Young T, Finn L, Austin D, Peterson A (2003) Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1181–1185
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230–1235
- Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F (2003) Objective and subjective sleep quality in menopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 26:667–672
- Zhang B, Wing YK (2006) Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 29:85–93
- Zucconi M, Ferini-Strambi L (2004) Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 5:293–299

## 10.2 Traumerleben bei Männern und Frauen

*Michael Schredl*



Heute Nacht, im Traum, unglücklicherweis,  
Tät ich an der schmutzigsten Magd mich laben,  
Und ich konnte doch für denselben Preis  
Die allerschönste Prinzessin haben.

*(Heinrich Heine)*

### 10.2.1 Einführung

Träume haben die Menschen schon immer fasziniert; so ist es nicht verwunderlich, dass Geschlechtsunterschiede in der Traumerinnerung und im Trauminhalt Gegenstand zahlreicher Studien waren. Obwohl die Studien deutliche Unterschiede zwischen den Träumen von Männern und Frauen aufzeigen, liegen bisher nur wenige Studien vor, die versuchen, diese Unterschiede auf einer empirisch fundierten Basis zu erklären. Bevor die Befunde im Einzelnen vorgestellt werden, ist eine Definition des Träumens wichtig.

**Definition.** Der Traum oder Traumbericht ist eine Erinnerung an die psychische Aktivität, die während des Schlafes stattfindet (Schredl 1999a).

Zunächst macht diese Definition deutlich, dass hier andere veränderte Bewusstseinszustände wie z. B. Erleben unter Narkose, Tagträume, Nahe-Todes-Erlebnisse oder Erlebnisse unter psychoaktiven Substanzen, vom Träumen als psychische Aktivität während des Schlafes unterschieden werden. Zum anderen wird deutlich, dass Traumberichte immer eine Rückerinnerung darstellen, die zwei Schwellen überwinden muss: den Schlaf-Wach-Übergang und die Zeit. Aufgrund der hohen Traumerinnerung bei REM-Weckungen (80–90% Erinnerungsrate) und der ebenfalls recht hohen Erinnerungsrate bei NREM-Weckungen (über 50%; Nielsen 2000) gehen viele Forscher davon aus, dass die psychische Aktivität während des ganzen Schlafes andauert. Dies bedeutet, das Gehirn – bzw. im Falle des Träumens – das Bewusstsein schläft nie (Wittmann u. Schredl 2004).

### 10.2.2 Traumerinnerung

Trotz der Tatsache, dass davon ausgegangen werden kann, dass jede Nacht geträumt wird, ist die Traumerinnerung im Alltag sehr variabel (Schredl 1999b). Es gibt Personen, die sich fast jeden Morgen an Träume erinnern, und andere behaupten, überhaupt nicht zu träumen. Auch innerhalb einer Person gibt es häufig Phasen mit erhöhter oder erniedrigter Traumerinnerung. Die Großzahl der Studien zum Geschlechtsunterschied in der Traumerinnerung bezieht sich auf Fragebogendaten, auch wenn weitere Methoden existieren, die Traumerinnerung zu messen (Traumtagebuch, Laborweckung).

Die Vorgabe einer Skala innerhalb eines **Fragebogens** hat den Vorteil, dass die Zielvariable (Traumerinnerung im Alltag) durch die retrospektive Messung nicht beeinflusst wird, allerdings können Erinnerungseffekte eine ungünstige Rolle spielen. Beim **Traumtagebuch** sind Erinnerungsfehler minimiert, da sofort nach dem Erwachen notiert wird, ob eine Traumerinnerung vorliegt. Allerdings zeigen viele Studien, dass die Traumerinnerung durch die Messung beeinflusst wird. Sie nimmt zu, wenn die ProbandInnen ihren Träumen mehr Beachtung schenken (Schredl 2002a). Bei der **Laborweckung** liegen aufgrund des hohen methodischen Aufwands keine größeren Studien, die eine passable Abschätzung von Geschlechtsunterschieden erlauben, vor, zumal für diese Studien häufig hochmotivierte Personen ausgewählt werden, so dass hier kaum Verallgemeinerungen möglich sind.

Trotz dieser messtechnischen Einflüsse weisen die Methoden zur Messung der Traumerinnerungs-

häufigkeit moderate Interkorrelationen auf (z. B. zwischen Fragebogenskala und Traumtagebuch:  $r=0,557$ ,  $p<0,0001$ ,  $N=285$ ; Schredl 2002a). Zudem zeigen sowohl die Fragebogenskalen (Schredl 2004a) als auch die Tagebuchmethoden (Schredl u. Fulda 2005) hohe Reliabilitätswerte. In ■ Tab. 10.5 sind die wichtigsten Studien zu Geschlechtsunterschieden in der Traumerinnerung dargestellt.

In fast allen Studien sind kleine bis mittlere Effekte nachgewiesen worden, d. h., Frauen erinnern sich in der Regel etwas häufiger an Träume als Männer. Lediglich in der österreichischen Studie (Stepansky et al. 1998) zeigte sich kein Effekt. In den beiden anderen repräsentativen Studien (Borbely 1984; Schredl u. Piel 2003) waren Effekte nachzuweisen, so dass das negative Ergebnis schwer zu erklären ist. Auch für die Messung der Traumerinnerung mit der Tagebuchmethode zeigte sich ein Geschlechtseffekt ( $d=0,16$ ,  $n=285$ ; Schredl 2002a;  $d=0,48$ ,  $N=444$ ; Schredl 2004b) in der Richtung, dass Frauen mehr Träume notierten.

Nielsen et al. (1999) findet bereits für 13-Jährige deutliche Geschlechtsunterschiede; für jüngere Kinder weisen die meisten Befunde (z. B. Foulkes 1982; Keßels 2004) keine Unterschiede in der Traumerinnerung zwischen Jungen und Mädchen auf. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Datenbasis sehr klein ist, groß angelegte Fragebogenuntersuchungen fehlen in diesem Altersbereich völlig.

Angesichts der stabilen Befunde zum Geschlechtsunterschied bei Erwachsenen stellt sich die Frage, ob es Variablen gibt, die diese Unterschiede aufklären können. Da die Traumerinnerungshäufigkeit mit einer Vielzahl von Faktoren, z. B. Persönlichkeitsdimensionen wie Offenheit für Erfahrungen, Kreativität, Schlafverhalten, Interesse an Träumen in Verbindung steht (Überblick in Schredl u. Montasser 1996–97), bietet es sich an, für Variablen, die selbst Geschlechtsunterschiede aufweisen, zu überprüfen, ob Unterschiede in diesen Variablen die Unterschiede in der Traumerinnerung erklären können. Sowohl für das **Schlaf-**

■ Tab. 10.5. Geschlechtsunterschiede in der subjektiv eingeschätzten Traumerinnerungshäufigkeit

Autoren	Anzahl	Altersbereich	Effektstärke
Heerwagen (1889)	406	Erwachsene	0,53
Wynaendts-Francken (1907)	300	Erwachsene	0,44
Middleton (1942)	277	Studierende	0,38
Giambra (1979)	1200	17–93 Jahre	0,28
Borbely (1984)	1000	>16 Jahre	0,15 <sup>1</sup>
Gruber (1988)	1468	19,8 Jahre	0,35
Pagel et al. (1995)	265	Erwachsene	0,34
Giambra et al. (1996)	2328	17–77 Jahre	0,26
Stepansky et al. (1998)	1000	14–69 Jahre	0,00
Nielsen et al. (1999)	600	13 Jahre	0,50
	600	16 Jahre	0,55
Schredl (2000)	762	18–65 Jahre	0,47
Schredl (2002b)	941	18–93 Jahre	0,33
Schredl u. Piel (2003)	5946	>18 Jahre	0,25

<sup>1</sup>Mögliche Unterschätzung, da nur 2 von 5 Kategorien publiziert wurden.

**verhalten** (niedrigere subjektive Schlafqualität bei Frauen, Schredl et al. 1998) und höheres **Interesse bzw. positivere Einstellung zu Träumen** (Domino 1982; Schredl et al. 1996;  $d=0,64$ ,  $N=444$ ; Schredl 2004b) wurden ebenfalls stabile Geschlechtsunterschiede nachgewiesen.

Während die Schlafvariablen wie subjektive Schlafqualität und häufiges nächtliches Erwachen keinen Einfluss auf den Geschlechtsunterschied zeigten, wurde der Geschlechtseffekt durch statistische Berücksichtigung der Variable »Beschäftigung mit Träumen« fast zum Verschwinden gebracht (Schredl 2000). Das heißt, der in dieser Studie nachgewiesene Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit, mit der sich die Person mit ihren Nachtträumen beschäftigte ( $d=0,71$ ,  $N=722$ ), erklärte den Geschlechtsunterschied in der Traumerinnerung. Dies scheint plausibel, da die bewusste Beachtung der Träume bei vielen Menschen zu einer deutlichen Steigerung der Traumerinnerung führt (Cory et al. 1975). Allerdings ist es auch möglich, dass eine höhere Traumerinnerung zu einem größeren Interesse und einer positiveren Einstellung zu Träumen führt, so dass eine kausale Erklärung des Geschlechtsunterschieds in der Traumerinnerung durch die Variable »Interesse an Träumen« nicht möglich ist.

Andere Variablen wie emotionale Intensität der Träume, Gefühlstönung der Träume oder die Anlaufzeit am Morgen scheinen für die Erklärung der Geschlechtsunterschiede in der Traumerinnerung nicht in Frage zu kommen, da sie im Falle des Auspartialisierens keine signifikanten Effekte zeigten (Schredl 2002, 2003).

So lässt sich zusammenfassen, dass Frauen sich im Mittel häufiger an ihre Träume erinnern als Männer. Bisher wurde nur der Faktor »Beschäftigung mit Träumen« als erklärender Faktor für diesen Geschlechtsunterschied identifiziert.

### 10.2.3 Trauminhalt

Die in diesem Abschnitt dargestellten Befunde basieren auf der Methode der Trauminhaltanalyse. Eine ausführliche Beschreibung ist in Schredl (1999a) enthalten. Da es für die Bewertung der Ergebnisse wichtig ist, die Methode in Grundzügen

zu kennen, wird sie hier kurz erläutert. Ein oder mehrere externe Beurteiler schätzen die Traumberichte, die meist in eine zufällige Abfolge gebracht werden, anhand von vordefinierten Skalen, z. B. Realitätsnähe, Vorkommen von Aggressionen, ein. Der Vorteil der Methode besteht in einer guten Reliabilität, das bedeutet folgendes: Wird das gleiche Traummaterial von unterschiedlichen Ratern beurteilt, ist die Übereinstimmung der Skalenwerte in der Regel recht hoch (Domhoff 1996). Für manche Skalen ist ein Vortraining notwendig, um sehr gute Werte zu erzielen (Schredl et al. 2004).

Das Hauptproblem der Methode liegt in der Validität; Schredl und Doll (1998) sowie Schredl und Erlacher (2003) konnten zeigen, dass sowohl die Gefühlsintensität als auch die Anzahl der bizarren Elemente im Traum von den externen Beurteilern im Vergleich zum Eigenurteil der TräumerInnen unterschätzt wurde. Dies basiert auf der einfachen Tatsache, dass der Traumbericht als Analyseeinheit der Trauminhaltanalyse nicht die komplette Information über das im Traum erlebte Geschehen enthält.

Die erste Inhaltsanalyse einer großen Stichprobe von Traumberichten ( $N=1000$ ), die in den Jahren 1948–1952 gesammelt wurden, wurde von Hall und Van de Castle 1966 publiziert. Sie verwendeten fünf Träume von je 100 männlichen und 100 weiblichen Studierenden. Eine Auswahl der wichtigsten Ergebnisse ist in **Tab. 10.6** dargestellt.

In Männerträumen sind häufiger Umgebungen zu finden, die im Freien (outdoor) liegen, ebenso ein höherer Anteil an Männern als Traumpersonen, an unbekanntem Personen, mehr physische Aggression, Waffen und Sexualität. In Frauenträumen finden sich mehr Traumpersonen, explizit genannte Emotionen, Haushaltsartikel und Kleidungsstücke.

Durch Nachfolgestudien (Hall et al. 1982; Domhoff 1996; Schredl et al. 1998, 2003) konnten viele der Unterschiede bestätigt werden. So zeigte sich durchgehend ein Unterschied bezüglich des Anteils der männlichen Traumpersonen, der **Sexualität** und der **physischen Aggressionen** (**Tab. 10.6**). So weisen z. B. die Träume von Sigmund Freud, die er publiziert hat ( $N=28$ ) 72% männliche Traumpersonen auf (Hall 1984); eine vergleichbare Zahl wie in den Stichproben von

■ **Tab. 10.6.** Geschlechtsunterschiede im Trauminhalt (Hall u. Van de Castle 1966)

Variable	Frauen (N=500 Träume)	Männer (N=500 Träume)
Settings (outdoor/(indoor + outdoor))	39%	52%
Anteil männlicher Traumpersonen	48%	67%
Anteil unbekannter Traumpersonen	42%	55%
Physische Aggressionen/alle Aggressionen	34%	50%
Sexualität im Traum	3,6%	11,6%
Objekte im Traum <sup>1</sup> :		
Haushaltsartikel	10,5%	8,1%
Waffen	0,8%	3,0%
Kleidung	10,2%	5,7%
Explizit genannte Emotionen pro Traum	0,70	0,48
Anzahl der Traumpersonen pro Traum	2,7	2,2

<sup>1</sup>Gesamtzahl für die Objekte für Männer (N=2422), für Frauen (N=2659)

■ **Tab. 10.7.** Geschlechtsunterschiede im Trauminhalt (Schredl u. 1998)

Variable	Frauen (N=177)	Männer (N=69)	Effektstärke	Signifikanztest
Traumlänge	84,9±57,4	91,8±77,8	0,10	t=0,7/p=0,5068
Realitätsnähe	2,47±0,82	2,58±0,86	0,11	z=0,8/p=0,4284
Emotionale Intensität	2,14±1,42	1,91±1,25	-0,14	z=-1,0/p=0,3280
Anteil männlicher Traumpersonen	0,50±0,42	0,66 ±,36	0,33	t=2,3/p=0,0101
Verbale Interaktionen	59,3%	55,1%	-0,08	$\chi^2=1,4/p=0,243$
Physische Interaktionen	11,9%	13,0%	0,03	$\chi^2=0,1/p=0,800$
Sexualität	3,4%	8,7%	0,23	$\chi^2=3,0/p=0,042$
Physische Aggression	5,1%	15,9%	0,36	$\chi^2=7,8/p=0,003$

Männern. Auch ist es wahrscheinlich kein Zufall, dass das Eingangszitat von Heinrich Heine einen sexuellen Traum andeutet; Sexualität ist in Männerträumen ein häufigeres Thema.

Nicht bestätigt wurden die Ergebnisse bezüglich der **Traumemotionen**. Wenn die Selbsturteile der Träumenden herangezogen wurden, ergaben sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Schredl et al. 1998). Dies steht möglicherweise in Zusammenhang mit der eingeschränkten Validität der Gefühlseinschätzung durch externe

Beurteiler (s. oben). Auch allgemeine Charakteristika wie Traumlänge (Anzahl der Wörter pro Bericht), Realitätsnähe und Anzahl der verbalen und physischen Interaktionen scheinen sich nicht zwischen Männern und Frauen zu unterscheiden (■ Tab. 10.7; Übersicht in Schredl et al. 1998).

Interessanterweise scheinen die Geschlechtsunterschiede über die Zeit recht stabil zu bleiben. Ca. 30 Jahre nach ihrer ersten großen Studie (Hall u. Van de Castle 1966) konnten die Autoren (Hall et al. 1982) zeigen, dass die meisten Geschlechts-

unterschiede, z. B. vermehrte physische Aggressionen, Geschlechtsverhältnis der Traumpersonen, genauso wieder aufzufinden waren. Auch in einer neueren Studie (Schredl et al. 2003) wurden die Geschlechtsunterschiede, die um ca. 1950 auftraten, repliziert. Auch für sog. typische Träume zeigte sich eine weitgehende Stabilität der Geschlechtsunterschiede (Griffith et al. 1958, Nielsen et al. 2003; Schredl et al. 2004). Schredl und Piel (2005) untersuchten zwei Geschlechtsunterschiede (Thema Arbeit, Verstorbene Personen im Traum) über einen Zeitraum von 1956–2000 (vier repräsentative Querschnittsuntersuchungen des Instituts für Demoskopie, Allensbach). Auch hier zeigte sich trotz der Zunahme der Arbeitsthemen ein stabiler Geschlechtsunterschied, Männer träumten häufiger

von der Arbeit. Von Frauen waren verstorbene Personen im Traum in allen vier Untersuchungen häufiger angegeben worden.

Ein weiterer interessanter Geschlechtsunterschied bezieht sich auf das Geschlecht von bedrohlichen Menschen in **Angsträumen** von Kindern und Jugendlichen (■ Tab. 10.8).

Sowohl für Mädchen als auch für Jungen zeigte sich, dass unbekannte Männer die häufigste aggressive Figur darstellen, während Frauen nur ca. 20% der bedrohlichen Traumfiguren ausmachen (Schredl u. Pallmer 1998). Obwohl bisher keine spezifischen Untersuchungen vorliegen, scheint die Parallele, dass in unserer Gesellschaft der Großteil der Gewalttaten von Männern begangen wird (Brannon 1996), interessant und einleuchtend.

#### Geschlechtsunterschiede im Traum: eine Zuordnungsstudie (Schredl et al. 2004)

In dieser Studie wurde die Frage gestellt, ob es externen Beurteilern gelingt, das Geschlecht des Träumers/der Träumerin überzufällig richtig zu erkennen. Dafür wurden 200 Träume (100 Männerträume, 100 Frauenträume) aus anderen trauminhaltsanalytischen Studien ausgewählt. In 26 Fällen wurden Träume ausgeschlossen, die einen expliziten Geschlechtsbezug aufwiesen, z. B. Ableisten von Zivildienst, lackierte Zehennägel, Tragen eines Brautkleides. In 73 Träumen wurden Veränderungen vorgenommen, um direkte Rückschlüsse auf das Geschlecht zu verhindern, z. B. »Mein Freund« wurde zu »Mein Freund/ Meine Freundin«. Die 200 Träume wurden in eine zufällige Abfolge gebracht und durch zwei Beurteilerinnen bewertet. Zusätzlich schätzten sie die subjektive Sicherheit in das Urteil auf einer vierstufigen Ratingskala ein.

Beurteilerin 1 hatte 64% korrekte Zuordnungen ( $d=0,28$ ) und Beurteilerin 2 64,5% ( $d=0,29$ ). Berücksichtigt man, dass die Ratewahrscheinlichkeit bei 50% liegt, ist die Detektierbarkeit des Geschlechts als eher gering einzuschätzen (vgl. die Effektstärke von ca. 0,30). Diese Effektstärke ist vergleichbar mit den Ergebnissen der inhaltsanalytischen Studien (■ Tab. 10.6). Interessanterweise hatten beide Beurteilerinnen mehr Vertrauen in die Einschätzung von Frauenträumen als bei Männerträumen, obwohl die Anzahl der Treffer nicht besser war. Spannend wäre eine Nachfolgestudie mit männlichen Beurteilern. Die Implikation dieser Ergebnisse für den klinischen Alltag sollte sein, dass man sehr vorsichtig damit umgehen sollte, zu viel Information aus einem einzigen Traumbericht über die Person herauszulesen.

■ Tab. 10.8. Menschliche Aggressoren im Traum (Schredl u. Pallmer 1998)

Aggressoren	Alle (N=111)	Mädchen (N=76)	Jungen (N=35)
Männlich (unbekannt)	49,7%	48,7%	51,4%
Weiblich (unbekannt)	3,6%	5,3%	0,0%
Männlich (bekannt)	27,8%	26,2%	31,4%
Weiblich (bekannt)	18,9%	19,8%	17,2%

**Traumbeispiel 1.** Eine wiederholende Sequenz von einer Autofahrt von meiner Wohnung zu der meines Freundes/meiner Freundin, auf der ich dauernd im Stau stand und eine Zigarette nach der anderen rauchte und Flower-Power-Musik im Radio lief, ich kam nie an.

**Traumbeispiel 2.** Ich öffnete gerade die Tür zur Wohnung meiner Eltern. Als ich eintrat, beschlich mich ein unangenehmes Gefühl. Ich wusste, dass meine Eltern nicht da sind, hatte aber das Gefühl, dass Leute in der Wohnung sind, die mir auflauerten. Ich wagte mich vorsichtig weiter in den Flur hinein und blickte kurz ins Wohnzimmer, welches in einem merkwürdig düster-roten Licht erschien. Außerdem war die Balkontür offen und der Wind blies den Vorhang ins Zimmer. Ich hatte nicht den Mut, weitere Räume zu besichtigen, sondern lief aus der Wohnung und benachrichtigte von der Nachbarin aus die Polizei.

Die beiden Traumbeispiele stammen aus der Studie von Schredl et al. (2004). Bei dem ersten Traumbeispiel waren sich beide Beurteilerinnen sicher, dass es sich um einen Männertraum handelte, was aber nicht der Fall war. Beim zweiten Beispiel tippten die Beurteilerinnen auf einen Frauentraum, der allerdings tatsächlich von einem Mann berichtet wurde. Diese ausgewählten Beispiele zeigen, wie schwer es im Einzelfall ist, eine richtige Geschlechtszuordnung zu machen. In der Regel würde man mehr Traummaterial benötigen, um Rückschlüsse auf den Träumer/die Träumerin ziehen zu können.

Aufgrund der konsistenten Befunde zu einigen Geschlechtsunterschieden stellt sich die Frage, wie diese Unterschiede im Trauminhalt zu erklären sind. Legt man die **Kontinuitätshypothese**, die besagt, dass sich das Wachleben im Traum widerspiegelt und für die viele empirische Befunde vorliegen (Übersicht in Schredl 2003), zugrunde, so lassen sich z. B. die Unterschiede bezüglich der Sexualität im Traum oder der physischen Aggression im Traum leicht erklären, da Metaanalysen entsprechende Unterschiede für das Wachleben zeigen (Sexualität: Oliver u. Hyde 1993; physische Aggression: Eagly 1987). Die höhere Empathie bei Frauen – operationalisiert

als Persönlichkeitsdimension ( $d=-0.97$ ; Feingold 1994) – erklärt möglicherweise das häufigere Auftreten von verstorbenen Personen im Traum (Schredl u. Piel 2005), als Ausdruck einer höheren emotionalen Bezogenheit in zwischenmenschlichen Beziehungen.

Während Hall (1984) als eine Erklärungsmöglichkeit des Übergewichts an männlichen Traumpersonen in Männerträumen (im Gegensatz zu einem ausgewogenen Verhältnis von männlichen und weiblichen Traumfiguren in Frauenträumen) den **Ödipuskomplex** heranzieht, konnten Schredl und Jacob (1998) nachweisen, dass das Geschlechtsverhältnis von der **Wachumgebung** abhängt. Der männliche Träumer hatte in einer männerdominierten Umgebung (Studium der Elektrotechnik) 63% männliche Traumpersonen, während er in der »weiblichen« Umgebung (Studium der Psychologie) nur zu 51% von Männern träumte. Für eine Stichprobe von 35 Frauen zeigte sich, dass die Zeit, die mit Männern respektive Frauen am Tag (vor allem am Wochenende) verbracht wurde, direkt mit dem Geschlechtsverhältnis der Traumpersonen korrelierte (Schredl et al. 1998).

Ebenfalls spannend war die Analyse der Traumpersonen bei einer Gruppe von Singles versus einer Gruppe von Personen mit fester Partnerschaft (Schredl 2001). Während sich bei den **Singles** der häufig gefundene Geschlechtsunterschied (Hall 1984) zeigt (61% männliche Traumpersonen in Männerträumen, 48% männliche Traumpersonen in Frauenträumen), war dieser für Personen mit **fester Partnerschaft** nicht zu finden (49% Männer in Männerträumen, 62% Männer in Frauenträumen). Dies lag schlicht daran, dass häufig vom Partner/von der Partnerin geträumt wurde. Auch Lortie-Lussier et al. (1992) konnte nachweisen, dass berufstätige Frauen ein »männlicheres« Traummuster aufweisen. Insgesamt weisen diese Studien klar darauf hin, dass die Unterschiede im Traum die Geschlechtsunterschiede im Wachzustand widerspiegeln; also im Einklang mit der Kontinuitätshypothese des Träumens stehen.

**Fazit**

Frauen erinnern sich häufiger an Träume als Männer. Ein Faktor, der damit zusammenhängt, ist das positivere Interesse an Träumen bei Frauen. Allerdings ist bis heute unklar, ob dieser Faktor kausal wirkt und wie es bei der Sozialisation zu Geschlechtsunterschieden in der Traumerinnerungshäufigkeit kommt. Auch im Trauminhalt konnten stabile Unterschiede

aufgezeigt werden; so träumen Männer häufiger von physischer Aggression, Sexualität und Arbeit, während für Frauen häufiger von Personen und Kleidung träumen. Diese Unterschiede spiegeln Unterschiede im Wachleben der Geschlechter wider, so dass diese Befunde in Einklang mit der Kontinuitätshypothese des Träumens stehen.

**Literatur**

- Brannon L (1996) *Gender: psychological perspectives*. Allyn & Bacon, Boston
- Borbely A (1984) Schlafgewohnheiten, Schlafqualität und Schlafmittelkonsum der Schweizer Bevölkerung: Ergebnisse einer Repräsentativumfrage. *Schweizerische Ärztezeitung* 65:1606–1613
- Cory TL, Orniston DW, Simmel E, Dainoff M (1975) Predicting the frequency of dream recall. *Journal of Abnormal Psychology* 84:261–266
- Domhoff GW (1996) *Finding meaning in dreams: a quantitative approach*. Plenum Press New York
- Domino G (1982) Attitudes toward dreams, sex differences and creativity. *Journal of Creative Behavior* 16:112–122
- Eagly AH (1987) Sex differences in social behavior: a social-role interpretation. Lawrence Erlbaum Hillsdale
- Feingold A (1994) Gender differences in personality: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 116:429–456
- Foulkes D (1982) *Children's dreams: Longitudinal studies*. John Wiley & Sons New York
- Giambra LM (1979) Sex differences in daydreaming and related mental activity from the late teens to the early nineties. *International Journal of Aging and Human Development* 10:1–34
- Giambra LM, Jung RE, Grodsky A (1996) Age changes in dream recall in adulthood. *Dreaming* 6:17–31
- Griffith RM, Miyagi O, Tago A (1958) The universality of typical dreams: Japanese vs. Americans. *American Anthropologist* 60:1173–1179
- Gruber, R. E. (1988) *Dreaming style and waking personality*. University of Cincinnati: Unpublished Dissertation
- Hall CS (1984) »A ubiquitous sex difference in dreams« revisited. *Journal of Personality and Social Psychology* 46:1109–1117
- Hall CS, Van de Castle R. (1966) *The content analysis of dreams*. Appleton-Century-Crofts, New York
- Hall CS, Domhoff GW, Blick KA, Weesner KE (1982) The dreams of college men and women in 1959 and 1980: a comparison of dream contents and sex differences. *Sleep* 5:188–194
- Heerwagen F (1889) Statistische Untersuchungen über Träume und Schlaf. *Philosophische Studien* 5:301–320
- Keßels T (2004) Angstträume bei neun- bis elfjährigen Kindern. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 53:19–38
- Lortie-Lussier M, Simond S, Rinfret N, de Koninck J (1992) Beyond sex differences: family and occupational roles' impact on women's and men's dreams. *Sex Roles* 26:79–96
- Middleton WC (1942) The frequency with which a group of unselected college students experiences colored dreaming and colored hearing. *Journal of General Psychology* 27:221–229
- Nielsen TA (2000) A review of mentation in REM and NREM sleep: »covert« REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behavioral and Brain Sciences* 23:851–866
- Nielsen TA, Laberge L, Tremblay R, Frank V, Montplaisir J (1999) Prevalence of bad dream recall in 13 and 16 year olds: a longitudinal study. *Sleep Supplement* 22:S178
- Nielsen TA, Zadra AL, Simard V, Saucier S, Stenstrom P, Smith C, Kuiken D (2003) The typical dreams of Canadian university students. *Dreaming* 13:211–235
- Oliver MB, Hyde JS (1993) Gender differences in sexuality: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 114:29–51
- Pagel JF, Vann BH, Altomare CA (1995) Reported association of stress and dreaming: Community background levels and changes with disaster (hurricane Iniki). *Dreaming* 5:43–55
- Schredl M (1999a) Die nächtliche Traumwelt: Einführung in die psychologische Traumforschung. Kohlhammer, Stuttgart
- Schredl M (1999b) Dream recall. Research, clinical implications and future directions. *Sleep and Hypnosis* 1:99–108: A1–A4
- Schredl M (2000) Gender differences in dream recall. *Journal of Mental Imagery* 24:169–176
- Schredl M (2001) Dreams of singles: Effects of waking-life social contacts on dream content. *Personality and Individual Differences* 31:269–275
- Schredl M (2002a) Questionnaires and diaries as research instruments in dream research: methodological issues. *Dreaming* 12:17–26
- Schredl M (2002b) Messung der Traumerinnerung: Skala und Daten gesunder Personen. *Somnologie*, 6, 34–38
- Schredl M (2002/2003) Factors influencing the gender difference in dream recall frequency. *Imagination Cognition and Personality* 22:33–39

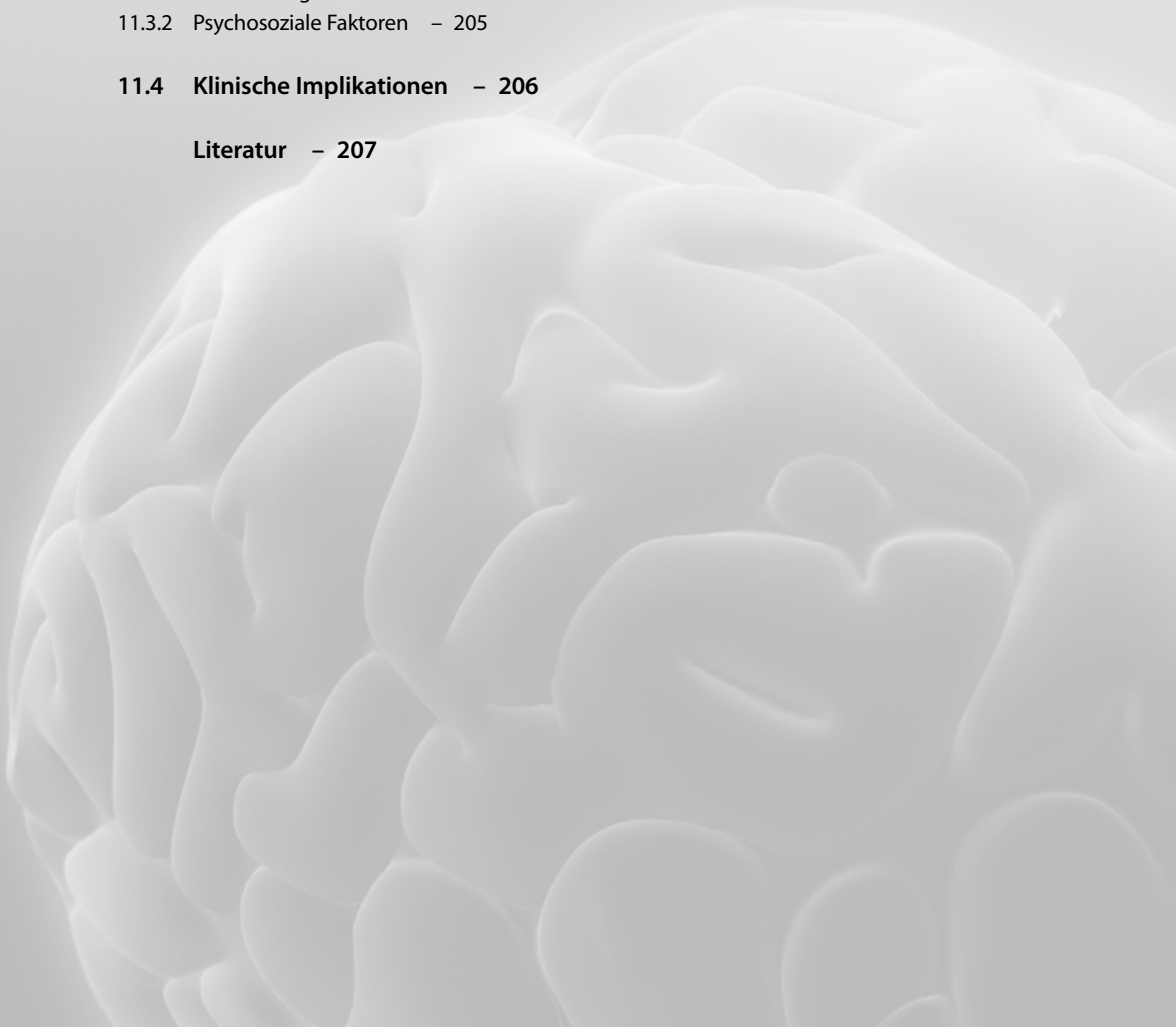


- Schredl M (2003) Continuity between waking and dreaming: A proposal for a mathematical model. *Sleep and Hypnosis* 5:38–52
- Schredl M (2004a) Reliability and stability of a dream recall frequency scale. *Perceptual and Motor Skills* 98:1422–1426
- Schredl M (2004b) Traumerinnerung: Modelle und empirische Untersuchungen. Tectum Marburg
- Schredl M, Doll E (1998) Emotions in diary dreams. *Consciousness and Cognition* 7:634–646
- Schredl M, Erlacher D (2003) The problem of dream content analysis validity as shown by a bizarreness scale. *Sleep and Hypnosis* 5:129–135
- Schredl M, Fulda S (2005) Reliability and stability of dream recall frequency. *Dreaming*, 15, 240–244
- Schredl M, Jacob S (1998) Ratio of male and female characters in a dream series. *Perceptual and Motor Skills* 86:198–200
- Schredl M, Montasser A (1996–97) Dream recall: State or trait variable? – Part I: model, theories, methodology and trait factors and Part II: state factors, investigations and final conclusions. *Imagination, Cognition and Personality* 16:181–210, 239–261
- Schredl M, Pallmer R (1998) Geschlechtsunterschiede in Angstträumen von SchülerInnen. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 47:463–476
- Schredl M, Piel E (2003) Gender differences in dream recall frequency: data from four representative German samples. *Personality and Individual Differences* 35:1185–1189
- Schredl M, Piel E (2005) Gender differences in dreaming: Are they stable over time? *Personality and Individual Differences* 39:309–316
- Schredl M, Nürnberg C, Weiler S (1996) Dream recall, attitude toward dreams, and personality. *Personality and Individual Differences* 20:613–618
- Schredl M, Loßnitzer T, Vetter S (1998) Is the ratio of male and female dream characters related to the waking-life pattern of social contacts? *Perceptual and Motor Skills* 87:513–514
- Schredl M, Sahin V, Schäfer G (1998) Gender differences in dreams: Do they reflect gender differences in waking-life? *Personality and Individual Differences* 25:433–442
- Schredl M, Ciric P, Bishop A, Göllitz E, Buschtöns D (2003) Content analysis of German students' dreams: comparison to American findings. *Dreaming* 13:237–243
- Schredl M, Burchert N, Grabatin Y (2004) The effect of training on interrater reliability in dream content analysis. *Sleep and Hypnosis* 6:139–144
- Schredl M, Ciric P, Götz S, Wittmann L (2004) Typical dreams: stability and gender differences. *Journal of Psychology* 138:485–494
- Schredl M, Schwenger C, Dehe A (2004) Gender differences in dreams: a matching study. *Counseling and Clinical Psychology Journal* 1:61–67
- Stepansky R, Holzinger B, Schmeiser-Rieder A, Saletu B, Kunze M, Zeithofer J (1998) Austrian dream behavior: results of a representative population survey. *Dreaming* 8:23–30
- Wittmann L, Schredl M (2004) Does the mind sleep? An answer to »What is a dream generator?« *Sleep and Hypnosis* 6:177–178
- Wynaendts-Francken CJ (1907) Träume bei Männern und Frauen. *Neurologisches Centralblatt* 26:941

# Der »kleine« Unterschied beim Schmerz

*Stefan Lautenbacher*

- 11.1 Einführung – 200**
- 11.2 Geschlechtsunterschiede – 201**
  - 11.2.1 Klinische Evidenz – 201
  - 11.2.2 Experimentelle Evidenz – 202
- 11.3 Verantwortliche Mechanismen – 204**
  - 11.3.1 Neurobiologische Faktoren – 204
  - 11.3.2 Psychosoziale Faktoren – 205
- 11.4 Klinische Implikationen – 206**
- Literatur – 207**





- »Der Mann kann sich nur als Held zeigen, indem er angreift, das heißt, indem er Schmerzen zufügt. Die Frau dagegen zeigt ihr Heldentum, indem sie die Schmerzen erträgt.« (*Ernst Wilhelm Julius Bornemann*)
- »Frauen können mehr Schmerzen ertragen als Männer. Vor allem mehr fremde Schmerzen.« (*Sigmund Graff*)
- »Ein Indianer kennt keinen Schmerz.« (*Spruchwort*)
- »Jeder weiß schon Bescheid, also fehlt Information.« (*Der Autor*)

## 11.1 Einführung

Jüngste Aktivitäten im Bereich der Grundlagen- und klinischen Forschung haben erneut bestätigt, dass geschlechtsassoziierte Faktoren eine ganz wichtige Rolle beim Schmerz spielen. In der epidemiologischen Forschung konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Frauen bei bestimmten Schmerzsyndromen eindeutig in der Mehrzahl sind. Hierzu gehören beispielsweise die Migräne, der temporomandibuläre Schmerz, der Reizdarm und die Fibromyalgie (► Kap. 11.2.1). Auch in Laborstudien haben sich zumindest für bestimmte Schmerzstimuli konsistente Geschlechtsunterschiede ergeben, wobei Frauen bei Berücksichtigung einer Vielzahl von Reaktionsmaßen schmerzsensibler erscheinen (► Kap. 11.2.2).

Es gibt daher wenig Zweifel, dass der »kleine Unterschied« zwischen den Geschlechtern bei der Schmerzverarbeitung sehr bedeutsam sein kann. Über die Mechanismen, die diesen Unterschieden zugrunde liegen, herrscht jedoch noch ziemliche Unklarheit (► Kap. 11.3.1 und 11.3.2). Einige Autoren halten neurobiologische Größen wie Sexualhormone, Schmerzhemmmechanismen, genetische Faktoren etc. für besonders relevant, andere favorisieren psychosoziale Faktoren wie Geschlechterrollen, Schmerzbewältigung (Coping) und motivational-emotionale Größen. In diesem Kapitel sollen nun die Geschlechtsunterschiede in der Schmerzverarbeitung genauer beschrieben und das verfügbare Wissen über die zugrunde liegenden Mechanismen übersichtartig dargestellt werden.

### Beispiel

»Frau M. (45 Jahre, früher Verwaltungsfachkraft, jetzt früherberentet) leidet seit 13 Jahren unter chronischen Schmerzen. Es begann mit Schmerzen in einer Schulter, bald kam die andere hinzu. Mittlerweile leidet sie auch unter Schmerzen im Rücken, in den Armen und Beinen. Manchmal kann Sie ohne Hilfe, nicht mehr das Haus verlassen. Sie hat bereits eine Odyssee durch viele Arztpraxen hinter sich; dabei hat sie ein Vielzahl von Diagnosen eingesammelt, aber meist Ratlosigkeit bei der Behandlung erlebt. Das Umfeld reagiert von »die soll sich nicht so anstellen« bis »es ist so traurig, dass ihr keiner helfen kann«. Frau M. kann sich nur mehr schlecht bewegen und hat daher deutlich an Gewicht zugenommen. Sie hat in letzter Zeit begonnen, den Schmerz als Teil ihres Lebens zu akzeptieren, was ihr ein wenig geholfen hat. Ihr Mann kann nicht verstehen, dass das helfen soll, und meint, sie müsste im Gegenteil mehr gegen den Schmerz kämpfen, um ihren Verantwortlichkei-

ten gerecht zu werden. Ihre beiden Söhne im Alter von 10 und 13 Jahren sehen das manchmal auch so und erleben ihren Vater als das leuchtende Beispiel. Frau M. fühlt sich daher immer wieder sehr allein und niedergeschlagen. Natürlich nimmt sie regelmäßig Schmerzmittel ein, um einigermaßen über den Tag zu kommen, und hat deshalb schon chronische Magen-Darm-Probleme.«  
So ähnlich und in Ichform geschrieben lesen sich viele der Zuschriften in den Internetforen der Fibromyalgie-Selbsthilfegesellschaften. Die Fibromyalgie ist ein starker Muskel- und Sehnenschmerz, der weite Teile des Körpers befällt und mit einer erhöhten Druckschmerzhaftigkeit verbunden ist. Die meisten Zuschriften kommen von Frauen. Das ist kein Zufall, weil die Fibromyalgie mindestens viermal häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommt. Das Geschlecht scheint also hier ein kritischer Faktor zu sein.

## 11.2 Geschlechtsunterschiede

### 11.2.1 Klinische Evidenz

Wenn man Geschlechtsunterschiede in der Verarbeitung von Schmerzen zum Thema machen will, können wichtige Fragen durch die Epidemiologie beantwortet werden. Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit und Intensität klinischer Schmerzprobleme? Zur sinnvollen Beantwortung dieser Fragen gilt es, zwischen verschiedenen Schmerzproblemen zu unterscheiden und das Alter der Patienten zu berücksichtigen.

Für akute und chronische **Schulter- und Nackenschmerzen** beispielsweise gibt es Hinweise, dass über eine breite Altersspanne 10% mehr Frauen als Männer über Beschwerden klagen. Diese Schmerzarten werden mit dem Alter häufiger; der Geschlechtsunterschied bleibt dabei weitgehend stabil (LeResche 2006). Anders ist dies bei dem mit dem Alter dramatisch zunehmenden Gelenkschmerzen. Hier ergeben sich die höheren Prävalenzen für Frauen erst ab dem 45. Lebensjahr.

Im Gegensatz zu den Schulter- und Nackenschmerzen nehmen **Abdominalschmerzen** (Mensurationsbeschwerden nicht eingerechnet) mit dem

Alter ab. Wiederum ist die Prävalenz bei Frauen über die gesamte Lebensspanne jedoch um 7–10% höher. Speziell bei dem mit gastrointestinalen Schmerzen verbundenen **Reizdarm** (»irritable bowel syndrome, IBS) findet sich ein Prävalenzverhältnis von 2:1 zwischen Frauen und Männern (Mayer et al. 2004).

Auch der **Kopfschmerz** ist eine weibliche Domäne. Spannungskopfschmerzen sind ebenfalls bei Frauen häufiger als bei Männern. Sie nehmen in ihrer Prävalenz mit dem Alter ab und – zum kleinen Trost für das weibliche Geschlecht – tun dies stärker bei Frauen. Migräne ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters mit den höchsten Prävalenzen zwischen 25 und 45 Jahren. Frauen sind wiederum deutlich häufiger betroffen als Männer. Ähnliches gilt – sowohl was die Alters- als auch was die Geschlechterverteilung anbelangt – für das **temporomandibuläre Schmerzsyndrom** (Schmerzen in den Kiefergelenken und in der Kau-muskulatur) (LeResche 2000).

Diese Aufzählung könnte man noch länger fortsetzen. Dies sei mit dem Verweis auf **Tab. 11.1** getan, in der die Prävalenzverhältnisse von Frauen und Männern für eine Reihe von Schmerzsyndromen dargestellt sind. Der Trend ist fast immer ganz

**Tab. 11.1.** Verhältnis von Frauen zu Männern bei einer Reihe von Schmerzproblemen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. (Nach LeResche 2000)

Schmerzart	Zahl der Studien	Prävalenzverhältnis weiblich/männlich	
		Range	Median
Kopfschmerz (allgemein)	15	1,1–3,1	1,3
Migräne	14	1,6–6,0	2,5
Temporomandibulärer Schmerz	10	1,2–2,6	1,5
Brennender Mundschmerz	2	1,3–2,5	1,9
Nackenschmerzen	5	1,0–3,3	1,4
Schulterschmerz	5	1,0–2,2	1,3
Rückenschmerz	4	0,9–1,3	1,2
Knieschmerzen	4	1,0–1,9	1,6
Abdominalschmerz	4	1,2–1,3	1,25
Fibromyalgie	4	2,0–6,8	4,3

klar: Frauen berichten häufiger über Schmerzen als Männer.

Bislang war von Schmerzsyndromen die Rede. Auch bei Betrachtung von Schmerz als einzelнем Symptom findet sich ein ähnliches Bild. **Schmerzbezogene Einzelsymptome** sind in der Allgemeinbevölkerung bei Frauen häufiger als bei Männern. Zudem haben Frauen auch noch ein erhöhtes Risiko, unter mehr als einem solcher Symptome gleichzeitig zu leiden. Im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter ist das Risiko hierfür bei Frauen doppelt so groß als bei Männern; dieser Unterschied verliert sich erst im höheren Lebensalter (LeResche 2000, 2006).

Gibt es keine Schmerzprobleme, die bei Männern häufiger sind als bei Frauen? Die hierfür zu nennenden Beispiele wie Clusterkopfschmerz, postherpetische Trigeminusneuralgie, bestimmte Neuropathien und Tumoren etc. sind eher die Ausnahme (Holdcroft u. Berkley 2005).

Die Epidemiologie weist Frauen bereits in der Allgemeinbevölkerung als deutlich schmerzgeplagter aus. Mehr Frauen suchen zudem wegen Schmerzen Behandlung. In klinischen Populationen sind die Geschlechtsunterschiede daher viel dramatischer als in der Allgemeinbevölkerung. Frauen werden nicht nur häufiger zu Patienten, sondern erleben als Patienten auch meist intensivere und beeinträchtigendere Schmerzen. **Ko-morbide psychische Störungen** (z. B. Depression, Angst, Schlafstörungen) sind ebenfalls bei Frauen häufiger (Bingefors u. Isacson 2004).

### 11.2.2 Experimentelle Evidenz

Die Untersuchung von Geschlechtsunterschieden in der **Nozizeption** an Tieren hat erstaunlicherweise weder Tradition, da meist Tiere nur eines Geschlechts untersucht wurden, noch bislang konsistente Ergebnisse produziert, weil sich die Unterschiede schon in verschiedenen Stämmen einer Spezies oft nicht replizieren ließen.

Besser untersucht sind die Effekte von **Sexualhormonen** (► Kap. 1). Kastrierte männliche Ratten zeigten in bestimmten experimentellen Settings eine Zunahme nozizeptiver Reaktionen nach Gabe von Östradiol, während ovariektom-

mierte weibliche Ratten nach Behandlung mit Testosteron eine Abnahme nozizeptiver Reaktionen aufwiesen. Die Einflüsse der Sexualhormone können früh (noch prä- und neonatal) als organisierende Effekte, die dann weitgehend stabil bleiben, oder später beim adulten Tier als aktivierende Effekte auftreten. Die einfache Gleichung, Östradiol und Progesteron wirken hyperalgetisch und Testosteron hypoalgetisch, stimmt aber im Tiermodell schon nicht, weil die beschriebenen Wirkungen nur bei bestimmten nozizeptiven Tests und animalen Schmerzmodellen auftreten (Aloisi et al. 2006; Craft et al. 2004).

Effekte von Sexualhormonen können bei Menschen nicht so einfach experimentell untersucht werden, da sich Hormongaben meist und die Ausschaltung der Gonaden ganz verbieten. Die häufigste wissenschaftliche Herangehensweise war daher bislang, Frauen über den menstruellen Zyklus hin zu untersuchen. Die mittlerweile durchgeführten zahlreichen Studien zeigen mehr Widerspruch als Übereinstimmung an, was auch an den vielfältigen methodischen Unterschieden (Stichprobe, Reaktionsparameter, Induktionsmethode) gelegen haben mag (Rollman et al. 2000). Die Mehrzahl der Studien lässt aber glauben, dass die Schmerzempfindlichkeit in den lutealen (15. bis 24. Zyklustag) und prämenstruellen (ab dem 25. Zyklustag) Phasen höher ist als in den menstruellen (1. bis 4. Zyklustag) und folliculären (5. bis 14. Zyklus). Andere Studien zeigten hingegen keine menstruellen Effekte oder gar Effekte mit anderer Phasenlage an. Riley et al. (1999), die eine Metaanalyse zu dieser Thematik durchgeführt hatten, schlossen daher auch, dass die verschiedenen Phasen des menstruellen Zyklus unterschiedliche Effekte auf die Schmerzsensibilität ausüben, dass diese Effekte jedoch im Allgemeinen nur mäßig sind und die Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestenfalls teilweise erklären können.

Experimentelle Untersuchungen zu Geschlechtsunterschieden, speziell mit Erhebungen von **Schmerz- und Toleranzschwellen**, sind mittlerweile so häufig geworden, dass bereits mehrere Übersichtsartikel und eine Metaanalyse publiziert wurden. Fillingim und Maixner (1995) berichteten über 34 Studien zur Thematik und fanden in ungefähr zwei Dritteln positive Nachweise von

Geschlechtsunterschieden. Frauen erwiesen sich hierbei unabhängig vom Ort der Stimulation als schmerzempfindlicher im Vergleich mit Männern. Bestimmte Stimulationsformen (z. B. Druck) produzierten konsistentere Geschlechtsunterschiede als andere (z. B. Hitze). Riley et al. (1998) führten die bislang einzige Metaanalyse durch, wobei nur 22 Studien zum Zeitpunkt der Erhebung die methodischen Kriterien erfüllten, die Riley et al. für den Nachweis von Geschlechtsunterschieden forderten. ■ Tab. 11.2 zeigt die wichtigsten Ergebnisse. Frauen wiesen fast durchgängig niedrigere Werte sowohl bei Messung der Schmerz- als auch bei Messung der Toleranzschwelle für die meisten der verwendeten Schmerzreize auf. Die Unterschiede waren jedoch am deutlichsten bei Verwendung von schmerzhaften Druckreizen gefolgt von elektrischen Reizströmen und thermischen Schmerzreizen. In jüngster Zeit haben es technische Weiterentwicklungen ermöglicht, auch die viszerale Schmerzsensibilität auf Geschlechtsun-

terschiede hin zu untersuchen. Vor allem die ösophageale Schmerzsensibilität von Frauen erwies sich hierbei als erhöht. In anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes waren Geschlechtsunterschiede weniger ausgeprägt (Arendt-Nielsen et al. 2004).

Rollman und Lautenbacher (2001) veranlassten die besonders ausgeprägten Geschlechtsunterschiede bei Verwendung von **Druckreizen** zu einer Reihe von Hypothesen, die experimentelle und klinische Befunde gleichzeitig in Perspektive bringen sollten. Die hohe Empfindlichkeit für Druckreize charakterisiert auch eine Reihe von Schmerzsyndromen, die vor allem durch chronische Muskelschmerzen (musculoskeletal pain) auffallen. Hierzu gehören die Fibromyalgie, das myofasziale und das temporomandibuläre Schmerzsyndrom sowie der Spannungskopfschmerz. Alle diese Schmerzsyndrome sind überwiegend bei Frauen zu finden. Muskelschmerzen und erhöhte Druckschmerzhaftigkeit scheinen

■ **Tab. 11.2.** Effektgrößen für Geschlechtsunterschiede (Frauen < Männer) in Schmerz- und Toleranzschwellen sortiert nach der physikalischen Methode zur experimentellen Schmerzinduktion (modifiziert nach Riley et al. 1998)

Schmerzmaß	Zahl der Studien	Zahl der Versuchspersonen	Mittelwert der Effektgröße	Standardabweichung der Effektgröße	Effektgröße korrigiert <sup>1</sup>
<i>Schmerzschwelle</i>					
Druck	5	949	0,82	0,28	0,59
Thermische	8	502	0,41	0,47	0,46
Elektrische	3	130	0,61	0,24	0,59
Ischämische	1	67	0,18		
Alle	16	1696	0,55		0,51
<i>Toleranzschwelle</i>					
Druck	3	41.343	0,76	0,44	1,18
Thermische	1	37	0,09		
Elektrische	5	223	0,63	0,29	0,64
Ischämische	1	67	0,16		
Alle	10	41.670	0,57		1,17

<sup>1</sup>Gewichtet mit dem Stichprobenumfang

also eine Domäne der Frau zu sein. Interessanterweise werden bei der Stimulation mit Druckreizen neben Hautnozizeptoren auch Nozizeptoren in muskulärem Gewebe aktiviert. Diese Deep-tissue-Nozizeptoren scheinen wiederum stärker von den absteigenden Bahnen des endogenen Schmerzhemmsystems moduliert zu werden als nozizeptive Afferenzen aus der Haut. Experimentelle und klinische Befunde könnten somit gleichermaßen dadurch erklärbar sein, dass Frauen im Durchschnitt eine schlechtere endogene Schmerzhemmung über das aus dem Mittelhirn absteigende Bahnsystem haben.

Jüngste Befunde zur zeitlichen **Summation von Schmerzwahrnehmungen** unterstützen diese Idee. Bei kurzfristig wiederholter Reizung (Intervalle kleiner als fünf Sekunden) mit potenziell schmerzhaften Stimuli nimmt die Schmerzwahrnehmung deutlich zu. Bei Frauen ist dieser Effekt klar stärker ausgeprägt (Fillingim et al. 1998; Sarlani et al. 2004; Lautenbacher 2004). Diese Form der zentralen Sensitivierung wird ebenfalls durch das absteigende endogene Schmerzsystem moduliert und gilt als Risikofaktor bei der Schmerzchronifizierung.

Ein häufig gehörtes Argument ist, dass die unterschiedliche Schmerzsensibilität bei Frauen und Männern Konsequenz einer auf den unterschiedlichen Geschlechterrollen basierenden Selbstpräsentation, also eine späte Bearbeitung von bis dahin geschlechtsneutralen Sinnesempfindungen sei. Ohne den Einfluss von Geschlechterrollen negieren zu wollen, gibt es aber klare Hinweise, dass die erwähnten Geschlechtsunterschiede schon früh in der sensorischen Verarbeitung noxischer Reize auftreten (Mylius et al. 2005).

Das zentralnervös nachweisbare stärkere Reagieren von Frauen auf noxische Reize gilt aber nicht für alle anderen Reaktionssysteme. So sind beispielsweise nach Verabreichung von schmerzhaften Reizen eine stärkere Ausschüttung von Kortisol und eine deutlichere Erhöhung des Herzschlages und des Blutdruckes bei Männern beschrieben worden (Zimmer et al. 2003; Tousignant-Laflamme et al. 2005). Vegetative und endokrine Reaktionen auf schmerzhaft Reize können somit andersgeartete Geschlechtsunterschiede aufweisen.

## 11.3 Verantwortliche Mechanismen

Die den Geschlechtsunterschieden zugrunde liegenden Mechanismen werden meist in neurobiologische und psychosoziale unterteilt. Zu den ersten werden Sexualhormone, Opioidhemmmechanismen, genetische Faktoren etc. gezählt, zu den zweiten gehören Geschlechterrolle, Schmerzbewältigung (Coping), motivational-emotionale Größen, etc. Im Folgenden soll ein Überblick über die meist diskutierten Faktoren gegeben werden.

### 11.3.1 Neurobiologische Faktoren

#### Geschlechtshormone

Es gibt verlässliche Hinweise, wenn auch noch keine zwingenden Beweise, sowohl aus Tier- als auch aus Humanstudien, dass die gonadalen Steroide die Schmerzverarbeitung beeinflussen (Fillingim u. Ness 2000; Kuba u. Quinones-Jenab 2005). Beispielsweise variiert die Schmerzsensibilität nicht hormonell verhütender Frauen systematisch, wenn auch nicht stark mit dem **menstruellen Zyklus**. In einigen Studien wurde mit Hilfe experimenteller Schmerzreize luteal (15. bis 24. Zyklustag) und prämenstruell (ab dem 25. Zyklustag) die höchste Schmerzsensibilität festgestellt (► Kap. 11.2.2). Das Gesamtbild ist aber noch äußerst heterogen und es scheint eine Vielzahl von moderierenden Faktoren zu geben (Sherman u. LeResche 2006).

Des Weiteren scheint die **exogene Gabe von Sexualhormonen** das Risiko, klinische Schmerzprobleme zu entwickeln, zu beeinflussen. Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass eine Substitutionstherapie mit Östrogen die Schmerzstärke von Patienten mit orofazialen Schmerzsyndrom erhöht (Wise et al. 2000). Fillingim und Edwards (2001) maßen bei postmenopausalen Frauen, die sich einer Substitutionstherapie unterzogen, zudem stärkere Reaktionen auf experimentelle Reize als bei vergleichbaren Frauen ohne eine solche Therapie und bei Männern. Eine italienische Arbeitsgruppe, die die Entwicklung von Transsexuellen nach operativer Geschlechtsangleichung und während nachfolgender Unterstützung dieses Prozesses durch Agonisten und Antagonisten für

das jeweils angestrebte Hormonprofil beobachten, fanden erste Hinweise dafür, dass eine Stärkung der Testosteroneffekte zu einem Nachlassen von bestehenden Schmerzen führt, während die Stärkung der Östrogeneffekte gerade gegenteilige Wirkung mit Zunahme und Neuenstehung von Schmerzen hatte (Aloisi et al. in Druck). Auch in Tierversuchen konnten insbesondere die Sexualhormone aus den Ovarien und speziell das Östrogen wiederholt mit einer erhöhten Sensibilität für experimentelle Schmerzreize und einer Zunahme klinischer Schmerzen in Verbindung gebracht werden, was sehr wahrscheinlich auf einer Wechselwirkung mit dem endogenen Opioidsystem beruht (Aloisi et al. 2006).

### Endogene Opioidaktivität

Das bekannteste und am besten untersuchte endogene Schmerzhemmsystem ist das Opioidsystem. Die Effekte vieler physikalischer und psychologischer Therapiemaßnahmen fußen ebenso auf diesem System wie natürlich die Wirkung von Opiatanalgetika. Es gibt klare Hinweise, wie eben ausgeführt, dass es Wechselwirkungen zwischen Geschlechtshormonen und dem endogenen Opioidsystem gibt, was vermuten lässt, dass das Opioidsystem zu Geschlechtsunterschieden beitragen könnte. So gibt es eindeutige tierexperimentelle Hinweise, dass die Morphinanalgesie bei intakten männlichen Tieren oder bei kastrierten männlichen Tieren nach Testosterongabe stärker ist als bei weiblichen Tieren. Hingegen scheint die Gabe von Östradiol bei ovariectomierten weiblichen Tieren zumindest die über  $\mu$ -Opioidrezeptoren vermittelte Analgesie abzuschwächen. Die  $\kappa$ -bindenden Opioide werden hingegen in ihrer Wirkung eher verstärkt (Craft et al. 2004).

Beim Menschen scheinen die Verhältnisse eher umgekehrt. Frauen scheinen von Opiatanalgetika eher mehr zu profitieren als Männer, wobei bislang keine klare Differenzierung zwischen  $\mu$ - und  $\kappa$ -System gefunden wurde (Fillingim u. Gear 2004). Diese Widersprüche zwischen Human- und Animaldaten sowie zwischen den verschiedenen eingesetzten Schmerzmodellen erlauben noch keine abschließende Bewertung zu den Geschlechtsunterschieden in der **Opiatanalgesie**.

Erste Versuche, das absteigende Schmerzhemmsystem, das neben serotoninerger und noradrenerger Schnittstellen auch opioiderge Links aufweist, auf Geschlechtsunterschiede beim Menschen zu untersuchen, haben stattgefunden. Das Hemmsystem wird dabei in der Regel durch Schmerzreize aktiviert. Die Befundlage ist bislang aber noch sehr uneinheitlich (Lautenbacher 2004).

## 11.3.2 Psychosoziale Faktoren

### Motivational-emotionale und kognitive Reaktionen

Angst, Depression, schmerzbezogene Kognitionen und Schmerzbewältigungsstrategien sind erwiesenermaßen wichtige Einflüsse auf die Schmerzverarbeitung und zugleich Kandidaten für die Verursachung von Geschlechtsunterschieden.

**Depression** und bestimmte **Ängste** sind prävalenter unter Frauen und häufig mit Schmerzbeschwerden und anderen körperlichen Symptomen assoziiert (► Kap. 8 und 19). Auch in Experimenten konnte nachgewiesen werden, dass emotionale Belastungen wie die Auslösung schmerzbezogener Ängste mit einer stärkeren Schmerzreagibilität assoziiert sind. Solche Einflüsse können aber bei Frauen und Männer unterschiedlich wirken, wie Fillingim et al. (1996) nachweisen konnten. Sie zeigten, dass Effizienz- und Kontrollerwartungen und die so modulierten Ängste experimentelle Schmerzreaktionen auf geschlechtsspezifische Weise beeinflussen. Des Weiteren gibt es klare Hinweise aus klinischen Studien, dass Ängste das Schmerzerleben von Männern stärker beeinflussen als das von Frauen, währenddessen bei Frauen die Zusammenhänge zwischen dem klinischen Schmerz einerseits und Depression sowie Frustration andererseits bedeutsamer sind (Myers et al. 2003).

Erwähnenswert zur Dokumentation von geschlechtsspezifischen Effekten von kognitiven Strategien zur **Schmerzbewältigung** sind beispielsweise Ergebnisse von Keogh und Kollegen (Keogh u. Herdenfeldt 2002; Keogh et al. 2000). Sie beschäftigten sich mit den Auswirkungen der Aufmerksamkeitslenkung auf das Schmerzerleben und konnten zeigen, dass günstige Strategien



bei Männern beispielsweise in der Hinwendung zum Schmerz und in der Konzentration auf sensorische Aspekte bestehen, wovon Frauen kaum profitieren.

### Geschlechterrollen

Es ist verführerisch anzunehmen, dass Geschlechterrollen das Schmerzerleben entscheidend mitbedingen. Genauer gesagt entspräche es den gängigen Rollenstereotypen, zu vermuten, dass es zur femininen Rolle gehört, Schmerzen bereitwillig zu berichten, während die maskuline Rolle zu einer stoischen Einstellung und zur Tendenz, den Schmerz zu verleugnen, verpflichtet. Instrumente, die speziell die Messung der Geschlechterrolle in Bezug zum Schmerz versuchen, scheinen sich in der Tat zur interindividuellen Varianzaufklärung bei Frauen und Männern gut zu eignen. Mit dem Gender-role-expectation-of-pain-Fragebogen konnten Myers et al. (2003) beispielsweise eine Reihe von experimentellen Schmerzmaßen besser vorhersagen als mit dem biologischen Geschlecht. Das Geschlechterrollen-Inventar konnte die Geschlechtsunterschiede aber nicht vollständig erklären.

Situationsunspezifische Rollenerwartungen eignen sich zur Vorhersage von Geschlechtsunterschieden in der Schmerzverarbeitung weniger und scheinen ihrerseits vom biologischen Geschlecht in ihrer Wirkung abzuhängen. Otto und Dougher (1985) errechneten eine signifikante Korrelation zwischen den Maskulinität/Feminität-Werten ihrer Versuchspersonen und deren Schmerzschnellen. Dieser Zusammenhang galt nur für Männern, nicht aber für Frauen. Den üblichen Geschlechtsunterschied zwischen Männern und Frauen in den Schmerzschnellen konnte dieser Zusammenhang wiederum nicht vollständig erklären.

Es gilt in diesem Zusammenhang nicht nur die Geschlechterrolle des Probanden/Patienten, sondern auch die des Untersuchers zu berücksichtigen. In einer Studie von Levine und De Simone (1991) waren die Untersucher aufgefordert, sich nach Geschlechterrollen stereotypisch zu kleiden und zu verhalten. In dieser Situation gaben die männlichen Versuchspersonen signifikant niedrigere Schmerzbeurteilungen im Eiswassertest ab,

wenn sie von der »weiblichen« Untersucherin befragt wurden im Vergleich zum »männlichen« Untersucher. Frauen ließen sich auf diese Weise nicht von der Geschlechterrolle des Untersuchers beeinflussen. In dieser Studie war die Präsentation des Geschlechts jedoch stereotypisch überzeichnet; Untersuchungen, die den Versuchsleitern situationsangemessenere Geschlechterrollen vorgaben, ließen im Gegensatz hierzu nur minimale Effekte finden.

Geschlechtsspezifische Interaktionen mit Auswirkungen auf das Schmerzerleben könnten sich natürlich auch zwischen den Partnern ergeben. Hier scheint sich als Trend über mehrere Studien festhalten zu lassen, dass die auf Schmerzverhalten kontingente Zuwendung des Partners und dessen diesbezügliche Besorgtheit bei Männern das Schmerzerleben und -verhalten verstärkt. Frauen bleiben hingegen von den partnerschaftlichen Reaktionen weitgehend unbeeindruckt, wenn sie Schmerzen haben (Fillingim et al. 2003).

### 11.4 Klinische Implikationen

Es ist sicherlich zu früh, geschlechtsspezifische Formen der Schmerzbehandlung schon jetzt zu fordern. Hierfür ist das verfügbare Wissen noch zu wenig belastbar. Trotzdem ist eine Optimierung der Schmerzbehandlung in Zukunft nur bei Berücksichtigung des Faktors Geschlecht vorstellbar. Hier sei nochmals an die Unterschiede in der Wirksamkeit von Opiatanalgetika erinnert (Fillingim u. Gear 2004). Eine sehr interessante Perspektive ergibt sich auch durch neuere Veröffentlichungen, in denen die Effekte multimodaler Programme zur Behandlung chronischer Schmerzen präsentiert werden. Zum einen scheinen die zeitliche Stabilität von Effekten geschlechtsspezifisch zu variieren (Keogh et al. 2005), zum anderen die Prädiktoren für eine erfolgreiche Behandlung zwischen Frauen und Männern zu differieren (Edwards et al. 2003). So war Angst bei Männern ein positiver Prädiktor, bei Frauen hingegen ein negativer, was sicherlich die Berücksichtigung dieser Emotion in einem Behandlungsprogramm wiederum zur Frage des Geschlechts machen sollte.

**Fazit**

Frauen leiden häufiger und intensiver unter Schmerzen; zudem erweisen sie sich auch als schmerzempfindlicher. Diese Unterschiede sind eindeutig vorhanden, aber nicht dramatisch. Das Gemeinsame zwischen den Geschlechtern ist meist größer als das Trennende. Es gibt mehrere Wirkungsmechanismen, die sich der psychosozialen und neurobiologischen Beschreibungsebene zuordnen lassen, die die beschriebenen Geschlechtsunterschiede in der Schmerzverarbeitung zum Teil erklären können.

Es macht jedoch keinen Sinn, in diesem Zusammenhang an konkurrierende Erklärungsansätze zu denken. Es gilt vielmehr, die Interaktion zwischen den verschiedenen Wirkungsmechanismen zu untersuchen. Beispielsweise ist es besser, Geschlechtshormone und Geschlechterrollen nicht als sich ausschließende Konzepte anzusehen, sondern stattdessen ihre Interaktion in der Verursachung von Geschlechtsunterschieden in der Schmerzverarbeitung zu untersuchen.

**Literatur**

- Aloisi AM, Craft RM, Marchand S (2006) The effects of gonadal hormones on pain. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO (Hrsg) Proceedings of the 11th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, pp 301–310
- Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, Meriggola CM (2007) Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* (in Druck)
- Arendt-Nielsen L, Bajaj P, Drewes AM (2004) Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain* 8:465–472
- Bingefors K, Isacson D (2004) Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain – a gender perspective. *Eur J Pain* 8:435–450
- Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM (2004) Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 8:397–411
- Edwards R, Augustson E, Fillingim RB (2003) Differential relationship between anxiety and treatment-associated pain reduction among male and female chronic pain patients. *Clin J Pain* 19:208–216
- Fillingim RB, Doleys DM, Edwards RR, Lowery D (2003) Spousal responses are differentially associated with clinical variables in women and men with chronic pain. *Clin J Pain* 19:217–224
- Fillingim RB, Edwards RR (2001) The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain* 92:229–234
- Fillingim RB, Gear RW (2004) Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 8:413–425
- Fillingim RB, Keefe KJ, Light KC, Booker DK, Maixner W (1996) The influence of gender and psychosocial factor on pain perception. *J Gender Cult Health* 1:21–36
- Fillingim RB, Maixner W (1995) Gender differences in the response to noxious stimuli. *Pain Forum* 4:209–221
- Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S (1998) Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 75:121–127
- Fillingim RB, Ness TJ (2000) The influence of menstrual cycle and sex hormones on pain responses in humans. In: Fillingim RB (ed) Sex, gender, and pain. IASP Press, Seattle, pp 191–207
- Holdcroft A, Berkley K (2005) Sex and gender differences in pain and its relief. In: MacMahon S, Koltzenburg M (eds) Wall and Melzack's textbook of pain. Elsevier Churchill Livingstone, London, pp 1181–1199
- Keogh E, Hatton K, Ellery D (2000) Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain* 85:225–230
- Keogh E, Herdenfeldt M (2002) Gender, coping and the perception of pain. *Pain* 97:195–201
- Keogh E, McCracken LM, Eccleston C (2005) Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain* 114:37–46
- Kuba T, Quinones-Jenab V (2005) The role of female gonadal hormones in behavioural sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res Bull* 66:179–188
- Lautenbacher S (2004) Sex differences in pain inhibition and pain summation in humans. *XX vs. XY* 2:21–25
- LeResche L (2000) Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. In: Fillingim RB (ed) Sex, gender, and pain. IASP Press, Seattle, pp 233–249
- LeResche L (2006) Gender, sex, and clinical pain. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO (eds) Proceedings of the 11th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, pp 543–555
- Levine FM, De Simone LL (1991) The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 44:69–72
- Mayer EA, Berman S, Chang L, Naliboff BD (2004) Sex-based differences in gastrointestinal pain. *Eur J Pain* 8:451–463
- Myers CD, Riley JL III, Robinson ME (2003) Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin J Pain* 19:225–232

- Mylius V, Kunz M, Schepelmann K, Lautenbacher S (2005) Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens Mot Res* 22:207–211
- Otto MW, Dougher MJ (1985) Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Percept Mot Skills* 61:383–390
- Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB (1998) Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 74:181–187
- Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Price DD (1999) A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycles. *Pain* 81:225–235
- Rollman GB, Lautenbacher S (2001) Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 17:20–24
- Rollman GB, Lautenbacher S, Jones KS (2000) Sex and gender differences in response to experimentally induced pain in humans. In: Fillingim RB (ed) *Sex, gender, and pain*. IASP Press, Seattle, pp 165–190
- Sarlani E, Grace EG, Reynolds MA, Greenspan JD (2004) Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain* 109:115–123
- Sherman JJ, Leresche L (2006) Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R245–256
- Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S (2005) Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 6:341–347
- Wise EA, Riley JL 3rd, Robinson ME (2000) Clinical pain perception and hormone replacement therapy in postmenopausal women experiencing orofacial pain. *Clin J Pain* 16:121–126
- Zimmer C, Basler HD, Vedder H, Lautenbacher S (2003) Sex differences in cortisol response to noxious stress. *Clin J Pain* 19:233–239

## III Erkrankungen des ZNS

- Kapitel 12**    **Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung psychischer Störungen** – 211  
*Wolfgang Ihle, Manfred Laucht, Martin H. Schmidt, Günter Esser*
- Kapitel 13**    **Ursachen der Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung** – 223  
*Kerstin Konrad, Thomas Günther*
- Kapitel 14**    **Sind nur Frauen essgestört?** – 241  
*Reinhold G. Laessle*
- Kapitel 15**    **Multiple Sklerose – eine neuroimmunendokrine Erkrankung** – 249  
*Norbert Sommer*
- Kapitel 16**    **Geschlechtsspezifische Faktoren bei hirnschädigenden Ereignissen** – 269  
*Helmut Vedder*
- Kapitel 17**    **Demenz bei Frauen und Männern: das gleiche Problem?** – 283  
*Miriam Kunz, Stefan Lautenbacher*
- Kapitel 18**    **Die Rolle von Geschlecht und Gehirn bei Schizophrenie** – 297  
*Heinz Häfner*
- Kapitel 19**    **Warum leiden mehr Frauen unter Depression?** – 331  
*Christine Kühner*

# **Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung psychischer Störungen**

*Wolfgang Ihle, Manfred Laucht, Martin H. Schmidt, Günter Esser*

- 12.1 Einführung – 212**
- 12.2 Die Mannheimer Längsschnittstudien – 213**
- 12.3 Geschlechtsunterschiede in der Gesamtprävalenz und störungsspezifischen Prävalenz psychischer Störungen – 213**
  - 12.3.1 Unterschiede im Säuglingsalter (Risikokinderstudie, 3 Monate) – 214
  - 12.3.2 Unterschiede im Kleinkindalter (Risikokinderstudie, 2 Jahre) – 214
  - 12.3.3 Unterschiede im Vorschulalter (Risikokinderstudie, 4;6 Jahre) – 215
  - 12.3.4 Unterschiede im Grundschulalter (Kurpfalzerhebung und Risikokinderstudie, 8 Jahre) – 215
  - 12.3.5 Unterschiede in der Adoleszenz (Kurpfalzerhebung, 13 Jahre) – 216
  - 12.3.6 Unterschiede am Ende des Jugendalters (Kurpfalzerhebung, 18 Jahre) – 216
  - 12.3.7 Unterschiede im frühen Erwachsenenalter (Kurpfalzerhebung, 25 Jahre) – 216
- 12.4 Geschlechtsunterschiede in der Stabilität psychischer Auffälligkeiten – 217**
- 12.5 Geschlechtsspezifische Wirkung von Risikofaktoren – 218**
- 12.6 Altersübergreifende Darstellung – 218**
- Literatur – 221**

## 12.1 Einführung

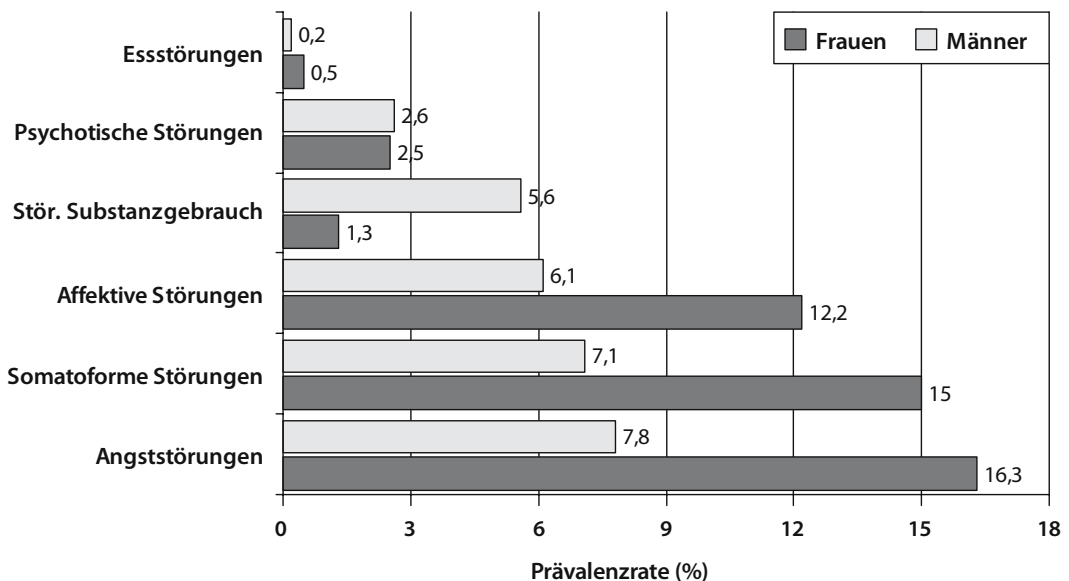
Geschlechtsunterschiede bezüglich verschiedener Diagnosen psychischer Störungen des Erwachsenenalters sind seit langem bekannt und sind z. B. auch im DSM-IV dokumentiert (Hartung u. Widiger 1998). So gilt als unstrittig, dass Frauen und auch bereits weibliche Jugendliche eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit besitzen, an einer depressiven Störung, einer Angststörung, einer somatoformen Störung oder einer Essstörung zu erkranken (Attie u. Brooks-Gunn 1995; Cicchetti u. Toth 1995; Ihle et al. 2000, Kessler et al. 1994; Weissman et al. 1991). Dissoziale Persönlichkeitsstörungen stärkerer Ausprägung und auch Störungen durch Substanzgebrauch sind dagegen vor allem bei Männern anzutreffen (Dishion et al. 1995; Ihle et al. 2000).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Prävalenz psychischer Störungen in Europa stellen Wittchen und Jacobi (2005) die Ergebnisse von 27 Studien in 16 verschiedenen europäischen Ländern vor. In diesen Studien waren über 150.000 Erwachsene (18–65 Jahre) einbezogen. Die Ergeb-

nisse zu den geschlechtsspezifischen Prävalenzraten der wichtigsten psychischen Störungen sind in **Abb. 12.1** dargestellt.

33,2% der Frauen und 21,7% der Männer wiesen mindestens eine Störung im letzten Jahr auf (Geschlechtsverhältnis Frauen : Männer = 1,5:1), wobei alle Störungsgruppen außer psychotischen Störungen (keine Geschlechtsunterschiede) und Störungen durch Substanzgebrauch (Geschlechtsverhältnis Frauen : Männer = 1:4,3) bei Frauen mindestens doppelt so häufig wie bei Männern auftraten. Die Ergebnisse von Wittchen und Jacobi (2005) bestätigen damit die bisherigen Befunde des Erwachsenenalters (z. B. Kroenke u. Spitzer 1998) in eindrucksvoller Form.

Uneindeutiger und auch weniger gut untersucht sind hingegen Geschlechtsunterschiede psychischer Störungen des Kindes- und Jugendalters (Ihle u. Esser 2002). In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, anhand von zwei eigenen Längsschnittstudien, die die Entwicklung von der Geburt bis zum Alter von 25 Jahren abdecken, Geschlechtsunterschiede psychischer Störungen zu dokumentieren, auf unterschiedliche Verläufe ein-



**Abb. 12.1.** Geschlechtsspezifische 12-Monats-Prävalenzraten psychischer Störungen im Erwachsenenalter. (Nach Wittchen u. Jacobi 2005)

zugehen sowie die Frage der geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Bedeutung von Risikofaktoren anzusprechen. In beiden Studien wurden psychische Störungen mit einer jeweils altersangepassten, aber insgesamt einheitlichen Methodik über den gesamten Zeitraum erfasst. Die einbezogenen Studien werden im Folgenden kurz vorgestellt.

## 12.2 Die Mannheimer Längsschnittstudien

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse entstammen den Mannheimer Längsschnittstudien, die am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit durchgeführt wurden und werden. Dabei handelt es sich um die bisher einzigen bundesdeutschen Studien, die die Entwicklung vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter untersuchen konnten.

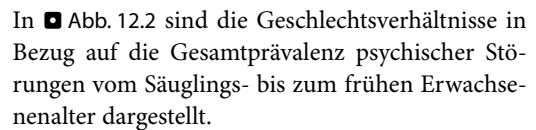
Die erste Studie (**Mannheimer Kurpfalzerhebung**) ist epidemiologisch angelegt und begleitete eine Ausgangsstichprobe von 399 achtjährigen Mannheimer Kindern über vier Erhebungswellen bis zum Alter von 25 Jahren. Die Studie befasste sich u. a. mit der Prävalenz und dem Verlauf psychischer Störungen und umschriebener Entwicklungsstörungen. Hierbei kam zu jedem Messzeitpunkt (8, 13, 18 und 25 Jahre) ein umfangreiches Instrumentarium (Eltern- und Probanden-Interview, Fragebogen und Beobachtungsverfahren, bei den ersten beiden Wellen zusätzlich EEG, Neurologie und Leistungstestbatterie) zum Einsatz.

Die zweite Studie (**Mannheimer Risikokinderstudie**) ist ebenfalls als prospektive Längsschnittstudie angelegt. Die Studie begleitet eine systematisch ausgewählte Kohorte von Kindern in ihrer Entwicklung von der Geburt bis ins Jugendalter. Die Ausgangsstichprobe umfasste 384 erstgeborene Kinder. Als Risikofaktoren wurden organische Belastungen (prä- und perinatale Komplikationen) und psychosoziale Belastungen (bei Geburt bestehende ungünstige familiäre Lebensverhältnisse) erfasst. Beide Risiken wurden in drei Ausprägungsstufen von keiner bis schwerer Belastung unterteilt und in einem zweifaktoriellen (3×3) Versuchsplan vollständig miteinander kombiniert. Bei der Zuordnung der Kinder auf die resultierenden neun Zellen des Designs wurde so verfahren, dass alle Gruppen annähernd gleich groß und hinsichtlich

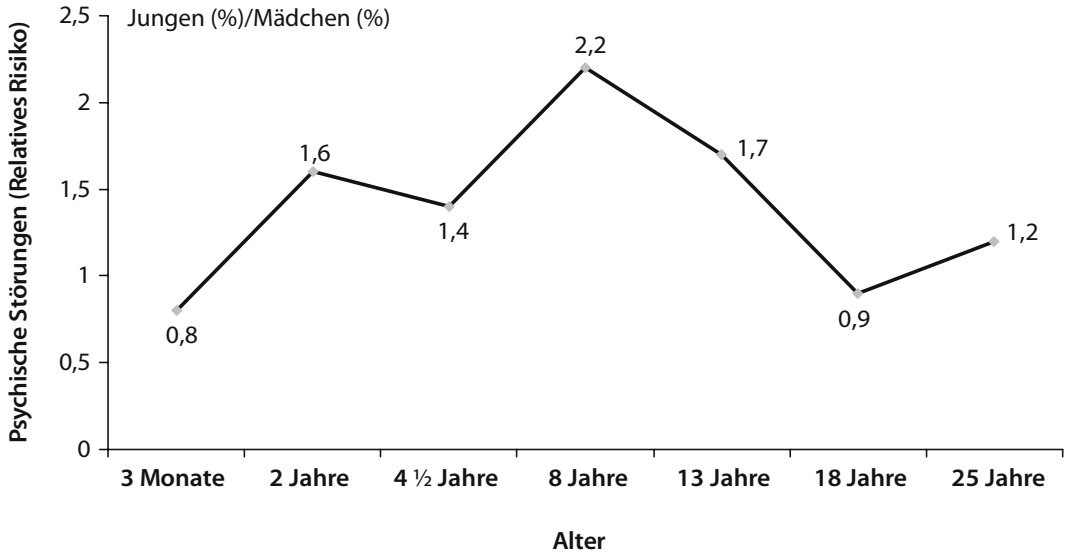
des Geschlechts ausbalanciert waren. In der vorliegenden Übersicht wurden die Ergebnisse der ersten vier (3 Monate, 2 Jahre, 4½ Jahre und 8 Jahre) Erhebungswellen einbezogen. In dieser Studie kam ebenfalls ein umfangreiches Instrumentarium (Eltern-Interview, Fragebogen- und Beobachtungsverfahren, EEG und Leistungstestbatterie, Mikroanalyse der Eltern-Kind-Interaktion) zu jedem der Messzeitpunkte zum Einsatz.

Die Mannheimer Kurpfalzerhebung wird u. a. in Blanz et al. (1991) und Esser et al. (1990, 2000), die Mannheimer Risikokinderstudie in Laucht et al. (1997, 2000a, b) ausführlich dargestellt.

## 12.3 Geschlechtsunterschiede in der Gesamtprävalenz und störungsspezifischen Prävalenz psychischer Störungen

In  Abb. 12.2 sind die Geschlechtsverhältnisse in Bezug auf die Gesamtprävalenz psychischer Störungen vom Säuglings- bis zum frühen Erwachsenenalter dargestellt.

Vom Kleinkindalter (2 Jahre) bis zur Frühadulenz (13 Jahre) zeigten sich durchweg höhere Raten psychischer Störungen bei Jungen, wohingegen im Säuglingsalter und im späten Jugendalter/frühen Erwachsenenalter keine Geschlechtsunterschiede in der Gesamtprävalenz festzustellen sind. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen der Dunedin Study, der derzeit weltweit wichtigsten Längsschnittstudie (u. a. Anderson et al. 1987; McGee et al. 1990; Feehan et al. 1994; Newman et al. 1996) überein, die bis zum Alter von 11 Jahren höhere Raten bei Jungen finden (Geschlechtsverhältnis 1,7:1), nicht jedoch im Alter von 15 (Geschlechtsverhältnis 0,7:1), 18 (Geschlechtsverhältnis 0,8:1) und 21 Jahren (Geschlechtsverhältnis 0,9:1). Sowohl in der Dunedin Study als auch der Mannheimer Kurpfalzerhebung sind die für das Erwachsenenalter ansonsten berichteten deutlich erhöhten Raten für Frauen nicht bestätigt worden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in beiden Studien mit dissozial-aggressiven Störungen und Persönlichkeitsstörungen Störungsgruppen berücksichtigt wurden, bei denen bei Männern erhöhte Raten gefunden werden und die in anderen



■ **Abb. 12.2.** Geschlechtsverhältnis in Bezug auf die Gesamtprävalenzraten psychischer Störungen vom Säuglings- bis zum frühen Erwachsenenalter (Ergebnisse der Mannheimer Längsschnittstudien)

epidemiologischen Studien des Erwachsenenalters nicht erfasst werden.

Im Folgenden gehen wir auf die Geschlechtsunterschiede der Gesamtprävalenz und der störungsspezifischen Prävalenz (Diagnose- und Symptomebene) vom Säuglings- bis zum frühen Erwachsenenalter ein.

### 12.3.1 Unterschiede im Säuglingsalter (Risikokinderstudie, 3 Monate)

Im Bezug auf das Säuglingsalter sind Begriffe wie »Psychopathologie«, oder »psychische Störungen« zu Recht in Frage gestellt worden. Der weitgehend andere Charakter der Auffälligkeiten und ihre niedrige Persistenz (Laucht et al. 1993) führten zur Favorisierung von Begriffen wie Regulationsprobleme oder Temperamentsauffälligkeiten. Ein Geschlechtsvergleich im Säuglingsalter hinsichtlich schwerwiegenderer Probleme der beschriebenen Art zeigte keine signifikanten Unterschiede mit einer tendenziell höheren Auffälligkeitsrate bei den Mädchen (17% versus 13%). Die Verteilung der einzelnen Auffälligkeiten wie Fütterstörungen, Schlafstörungen, hypermotorisches Verhalten, dys-

phorisches Verhalten, Veränderungsangst, Kontaktangst, verminderte Belastbarkeit zeigte absolut numerisch ebenfalls ein uneinheitliches Bild. Im Säuglingsalter weisen Jungen signifikant häufiger Verdauungsstörungen (Dreimonatskoliken, 43% versus 31%) auf. Auch hinsichtlich des motorischen und kognitiven Entwicklungsstandes fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

### 12.3.2 Unterschiede im Kleinkindalter (Risikokinderstudie, 2 Jahre)

Die im Säuglingsalter (noch) nicht beobachtbaren Geschlechtsunterschiede zeigten sich in der erwarteten Richtung bereits nachdrücklich im Kleinkindalter. Jungen zeigten insgesamt häufiger psychische Auffälligkeiten (24% versus 15%) und dies insbesondere im Bereich hyperkinetischer Störungen (10% versus 3%) und autistischen Verhaltens (5% versus 2%). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im Bezug auf oppositionelles Verhalten und Ängste. Auf Symptomebene zeigten die Mädchen häufiger Bauchschmerzen (10% versus 2%), Nägelkauen (3% versus 0%) und Kontaktstö-



### 12.3 · Geschlechtsunterschiede in der Gesamtprävalenz

rungen (29% versus 19%). Die eher funktionellen Bauchschmerzen der Mädchen im Kleinkindalter sind nicht mit den häufigeren Dreimonatskoliken der Jungen vergleichbar. Es liegt hier keine bemerkenswerte Umkehr der Geschlechter vor. Jungen waren wie aufgrund der höheren Prävalenz hyperkinetischer Störungen zu erwarten, deutlich unaufmerksamer (36% versus 16%), impulsiver (17% versus 5%) und hyperaktiver (29% versus 15%). In 17 weiteren erfassten Einzelsymptomen waren keine signifikanten Geschlechtsunterschiede festzustellen.

Während sich bezüglich des motorischen Entwicklungsstandes keine Geschlechtsunterschiede zeigten, hatten Mädchen einen deutlichen Vorsprung in kognitiven Parametern. Dieser Vorsprung war vor allem auf eine bessere Sprachentwicklung zurückzuführen, während im nonverbalen Bereich die Unterschiede nicht signifikant waren.

#### 12.3.3 Unterschiede im Vorschulalter (Risikokinderstudie, 4;6 Jahre)

Die Gesamtrate der psychischen Auffälligkeiten in diesem Alter spiegelte relativ genau die Geschlechtsverhältnisse im Alter von 2 Jahren wider. 33% auffälligen Jungen standen 23% auffällige Mädchen gegenüber. Erneut zeigten sich signifikante Differenzen für die Diagnosen hyperkinetisches Syndrom (14% versus 5%) und autistisches Verhalten (4% versus 1%), während sich bezüglich oppositionellen Verhaltens (7% versus 9%) und emotionaler Störungen (7% versus 7%) ausgeglichene Geschlechtsverhältnisse ergaben.

Auf Symptomebene bestätigten sich die Geschlechtsdifferenzen für Bauchschmerzen (13% versus 4%) und Stereotypien (Nägelkauen, Daumenlutschen etc., 35% versus 24%) zu Lasten der Mädchen sowie für die Einzelsymptome des hyperkinetischen Syndroms (Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität) zu Lasten der Jungen. Hinzu kamen signifikante Geschlechtsunterschiede zu Lasten der Jungen bei destruktivem und aggressivem Verhalten (12% versus 3%). In 20 weiteren erfassten Symptomen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

Die kognitiven Leistungen der Mädchen waren insgesamt signifikant besser. Obwohl die absoluten numerische Differenzen nur 5 IQ-Punkte betragen, zogen sich die Unterschiede durch faktisch alle gemessenen Teilbereiche, waren also nicht wie im Alter von 2 Jahren auf die verbalen Leistungen beschränkt. Auch bei der nonverbalen Intelligenz, der Visuomotorik und tendenziell der Mengenwahrnehmung (eine Vorstufe mathematischen Denkens) schnitten die Mädchen besser ab. Deutliche Vorteile der Mädchen zeigten sich auch in den sozialen Anpassungsleistungen (Funktionsniveau). Mädchen hatten bessere Beziehungen zu Gleichaltrigen, waren selbstständiger und betrieben anspruchsvollere Freizeitaktivitäten.

#### 12.3.4 Unterschiede im Grundschulalter (Kurpfalzerhebung und Risikokinderstudie, 8 Jahre)

Die Raten psychischer Störungen waren in der Risikokinderstudie unter den Achtjährigen bei Jungen (34%) erneut signifikant höher als bei Mädchen (24%). Bei insgesamt niedrigeren Raten in der Repräsentativstichprobe (der Kurpfalzerhebung) fiel das Geschlechtsverhältnis noch deutlicher zu ungunsten der Jungen aus (22% versus 10%). Die Daten aus der Repräsentativstichprobe bilden dabei die »wahren« Verhältnisse realistischer ab als die Ergebnisse aus der Risikokinderstudie. Erneut sind die Diagnosen hyperkinetisches Syndrom (Verhältnis männlich zu weiblich = 8:1) und Störung des Sozialverhaltens (4:1) für den Geschlechtsunterschied verantwortlich, während sich keine signifikanten Unterschiede im Bereich emotionaler und anderer Störungen fanden. Auf Symptomebene zeigten sich höhere Raten der Jungen für Aufmerksamkeitsstörungen (24% versus 10%), Leistungs- (13% versus 7%) und Disziplinstörungen in der Schule (5% versus 1%), Wutanfälle (21% versus 4%), Zerstörung fremden Eigentums (5% versus 0%) sowie Kontaktstörungen (20% versus 8%), Stereotypien (11% versus 5%) und Enkopresis (5% versus 0%).

Mit der eindeutig höheren Psychopathologie der Jungen korrespondiert ein Vorsprung der Mädchen in den sozialen Anpassungsleistungen (Funk-

tionsniveau). Erneut hatten Mädchen bessere Beziehungen zu Gleichaltrigen, waren selbstständiger und betrieben anspruchsvollere Freizeitaktivitäten. Dagegen zeigten sich in beiden Untersuchungen keinerlei Intelligenzunterschiede zwischen Mädchen und Jungen. Unterschiede ergaben sich im Hinblick auf einzelne Teilleistungen und schulleistungsbezogene Fertigkeiten. So hatten die Mädchen Vorteile im Rechtschreiben und Lesen, die Jungen im Rechnen.

### 12.3.5 Unterschiede in der Adoleszenz (Kurpfalzerhebung, 13 Jahre)

Entgegen klinischen Erfahrungen hatten die Jungen auch im Alter von 13 Jahren noch einen absolut numerischen Vorsprung (22% versus 13%) in der Gesamtrate der psychischen Störungen. Diese Differenz verfehlte allerdings knapp das statistische Signifikanzniveau, lediglich in der Diagnose hyperkinetischer Störungen (5% versus 0%) ergaben sich noch statistisch bedeutsame Unterschiede, die sich auch in höheren Symptommhäufigkeiten für Ablenkbarkeit (26% versus 12%) und Hyperaktivität (25% versus 7%) dokumentieren. Mädchen zeigten häufiger Durchschlafstörungen (6% versus 2%) und Enuresis (5% versus 1%).

Obwohl sich die Geschlechtsunterschiede bezüglich der allgemeinen Intelligenz und auch der meisten spezifischen Teilleistungen im Grundschulalter weitgehend nivelliert hatten, traten entsprechende Differenzen in der Adoleszenz wieder zu Tage. Absolut numerisch waren die Unterschiede zu Lasten der Jungen (4 IQ-Punkte) zwar nicht sehr groß, sie zogen sich jedoch konsistent durch zahlreiche Einzeltests (z. B. Kreativität, kognitive Reflexivität, Visuomotorik).

### 12.3.6 Unterschiede am Ende des Jugendalters (Kurpfalzerhebung, 18 Jahre)

Die Gesamtrate psychischer Störungen war am Ende des Jugendalters ausgeglichen (Jungen: 15%, Mädchen: 17%), in keiner der erfassten Diagnosegruppen ergaben sich signifikante Unterschiede,

wobei seltenere Störungen wie Anorexia nervosa oder Schizophrenie in einer Feldstichprobe nicht häufig genug auftreten, um signifikante Geschlechtsunterschiede aufzeigen zu können. Auf Symptomebene zeigten Mädchen häufiger ausgeprägte Kopfschmerzen (11% versus 5%) mager-süchtiges Verhalten (4% versus 0%) und depressive Verstimmungen (28% versus 16%), Jungen zeigten häufiger Alkoholmissbrauch (14% versus 1%), Gebrauch illegaler Substanzen (13% versus 1%), Aggressivität gegen andere mit Körperverletzung (13% versus 1%) und Hyperaktivität (15% versus 6%). Während sich bezüglich des Schulerfolgs keine signifikanten Differenzen ergaben, zeigten Mädchen einen insgesamt höheren Reifeindex, der sich jedoch allein auf den Bereich Partnerschaft (stabile Partnerbeziehung, Integration von Eros und Sexus) zurückführen ließ.

### 12.3.7 Unterschiede im frühen Erwachsenenalter (Kurpfalzerhebung, 25 Jahre)

Für die Gesamtrate psychischer Störungen ergab sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied bei den jungen Erwachsenen (Männer 20%, Frauen 17%). Die jungen Männer unserer Stichprobe zeigten jedoch tendenziell schwerere Formen psychischer Störungen mit dringender Behandlungsbedürftigkeit und wiesen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für komorbide Störungen auf. Deutliche Geschlechtsunterschiede zeigten sich bei externalisierenden versus internalisierenden Störungen. Das Frauen-Männer-Verhältnis bei internalisierenden Störungen beträgt 2,9:1, bei den externalisierenden Störungen des frühen Erwachsenenalters hingegen 1:4,7. Während die jungen Männer signifikant häufiger Störungen durch Substanzgebrauch (6% versus 0%) und Störungen des Sozialverhaltens (7% versus 2%) zeigten, dominierten die jungen Frauen im Bereich emotionaler Störungen (8% versus 1%), keine Unterschiede ergaben sich für Persönlichkeitsstörungen. Auf der Symptomebene fand sich eine höhere Symptombelastung der jungen Frauen für Kopfschmerzen, Somatisierungssymptome, Phobien, für die jungen Männer für Impulsivität, Ablenkbarkeit, Hyperkinesie, Alkohol

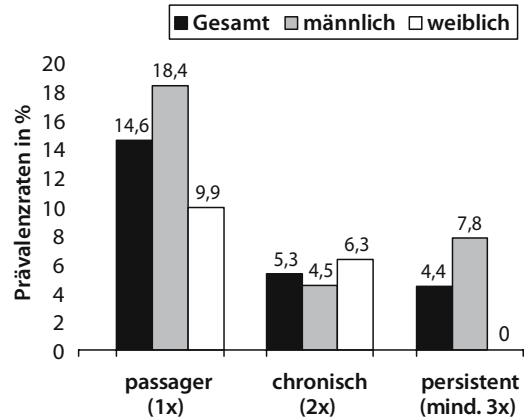
und Drogenmissbrauch sowie Aggressivität gegen andere mit Körperverletzung. Bezüglich des Reifeindex konnten die Unterschiede zwischen Männern und Frauen Ausgangs des Jugendalters exakt repliziert werden.

Diese Befunde stimmen mit einer Vielzahl anderer Studien überein, die höhere Raten von dissozialen Störungen und Substanzmissbrauch bei Männern, jedoch höhere Raten von Angststörungen, depressiven Störungen und Somatisierungsstörungen bei Frauen berichten (Hartung u. Widi-ger 1998; Wittchen u. Perkonig 1996). Das Wissen über die Veränderung des Frauen-Männer-Verhältnisses spezifischer psychischer Störungen im Zeitverlauf ist bisher jedoch begrenzt und bedarf weiterer prospektiver Längsschnittstudien (Angold u. Costello 1995).

Im Folgenden werden wir uns mit der Stabilität psychischer Störungen sowie der geschlechtsspezifischen Wirkung von Risikofaktoren auseinandersetzen. Da im vorliegenden Buch depressiven Störungen (► Kap. 19) und hyperkinetischen Störungen (► Kap. 13) eigene Kapitel gewidmet sind, werden wir uns im vorliegenden Beitrag auf Befunde zu den häufigsten psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters (aggressiv-dissoziale Störungen und Angststörungen) beschränken.

## 12.4 Geschlechtsunterschiede in der Stabilität psychischer Auffälligkeiten

Bezüglich der Stabilität der psychischen Auffälligkeiten (Vorliegen der Störung bei beiden Messzeitpunkten) waren entscheidende Geschlechtsunterschiede lediglich im Jugendalter (zwischen 13 und 18 Jahren) festzustellen. Während bei Jungen Disziplinschwierigkeiten in der Schule (76% versus 0%), Alkoholmissbrauch (27% versus 8%) und Stehlen (28% versus 0%) eine höhere Persistenz zeigten, waren bei Mädchen Kopfschmerzen (73% versus 41%), Ängste (69% versus 29%) und depressive Verstimmungen (60% versus 34%) im Jugendalter stabiler. Dieser Befund reflektiert auch die diagnosenspezifische Stabilität psychischer Störungen in dieser Altersgruppe: jeweils 70% der 13-jährigen dissozialen Jungen und emotional gestörten Mädchen sind im Alter von 18 Jahren



■ Abb. 12.3. Verlaufstypen dissozial-aggressiver Störungen: Geschlechtsspezifische Häufigkeiten. (Nach Ihle et al. 2005)

weiterhin psychisch auffällig, während dies für die entsprechenden Komplementärgruppen (emotional gestörte Jungen und dissoziale Mädchen) nur für jeweils knapp 30% zutrifft. In ■ Abb. 12.3 sind die unterschiedlichen Verlaufstypen aggressiv-dissozialer Störungen dargestellt.

Am häufigsten treten bei beiden Geschlechtern passagere aggressiv-dissoziale Störungen auf. Diese nur zu einem Untersuchungszeitpunkt auftretenden Störungen machen 60,1% (bei Männern 59,9%, bei Frauen 61,1%) der gesamten dissozial-aggressiven Störungen aus. Zu mindestens zwei Untersuchungszeitpunkten werden von 5,3% (bei Männern 4,5%, bei Frauen 6,3%) der Gesamtstichprobe die ICD-10-Kriterien dissozial-aggressiver Störungen erfüllt. Damit macht dieser chronische Verlaufstyp 21,8% (bei Männern 14,6%, bei Frauen 38,9%) der gesamten dissozial-aggressiven Störungen aus. Persistente Störungen über mindestens 3 Untersuchungszeitpunkte treten nur beim männlichen Geschlecht auf. Dieser ungünstigste Verlaufstyp macht insgesamt 18,1% (bei Männern sogar 25,3%) der gesamten dissozial-aggressiven Störungen aus. Auch in unserer Studie zeigte sich demnach, dass die Entwicklungsprognose aggressiv-dissozialer Störungen des Kindes- und Jugendalters sehr ungünstig ist.

Dieser Befund und der Geschlechtsunterschied in der Störungspersistenz (deutlich ungünstigerer Verlauf bei Jungen) stimmt mit den Ergebnissen

der wichtigsten amerikanischen Studien (Patterson, DeBaryshe u. Ramsey 1989; Loeber 1991) überein. Persistente Störungen über mindestens drei Messzeitpunkte und damit mindestens 10 Jahre traten bei 4,4% unserer Gesamtstichprobe auf. Dieses Ergebnis bestätigt aktuelle Längsschnittstudien in Kanada (Tremblay 2002), wonach 4% der Untersuchungsteilnehmer von 3–15 Jahren ein stabil hohes Aggressionsniveau zeigten.

### 12.5 Geschlechtsspezifische Wirkung von Risikofaktoren

Für die Ursachen der Geschlechtsunterschiede im Erwachsenenalter existieren in der Literatur verschiedene psychosoziale, biologische und sozialwissenschaftliche Erklärungsansätze (Kämmerer 2001; Riecher-Rössler u. Bitzer 2004):

- Die **psychosozialen Erklärungen** berücksichtigen u. a. die geschlechtsspezifischen Wahrnehmungs- und Verhaltensmuster. Das betrifft z. B. das erlernte Rollenverhalten oder das unterschiedliche Körperbewusstsein von Männern und Frauen.
- Als **biologische Erklärungsfaktoren** werden u. a. die genetische Disposition sowie auch physiologische und hormonelle Regulationsmechanismen aufgeführt.
- Die **sozialwissenschaftlichen Erklärungsansätze** berücksichtigen die spezifischen Lebensbedingungen und Partizipationschancen von Frauen und Männern. Diese beziehen u. a. die unterschiedlichen Erfahrungen in den Bereichen Schule, Ausbildung, Arbeitsmarkt und Familie ebenso wie im Gesundheitswesen mit ein.

Jungen gelten allgemein als vulnerabler, also anfälliger gegen Stressfaktoren als Mädchen. Dieser Befund lässt sich bereits aus den höheren Prävalenzraten psychischer Störungen bei Jungen im Vorschul- und Grundschulalter (bei gleicher Belastung mit psychosozialen Stressoren beider Geschlechter) ableiten. Aufschlussreicher sind daher Analysen, die die Wirkung von Stressoren unterschiedlicher Lebensabschnitte auf beide Geschlechter thematisieren. Im Folgenden wurden die Stressoren aus

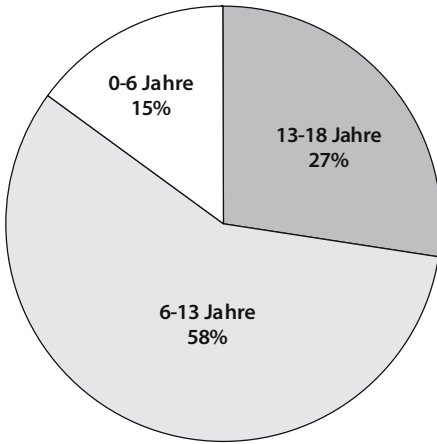
vier Lebensabschnitten in ihrer geschlechtsspezifischen Wirkung auf Angststörungen und Störungen des Sozialverhaltens bzw. Sucht des frühen Erwachsenenalters (25 Jahre) betrachtet. Die Kinder bzw. Jugendlichen waren bei Eintritt der jeweiligen Stressoren 0 bis 6, 6 bis 13, 13 bis 18, oder 18 bis 25 Jahre alt. Zu den Stressoren zählten u. a. psychische oder schwere körperliche Erkrankungen eines Elternteils, chronischer Streit zwischen den Eltern, eine längere Trennung von einem Elternteil, chronische Belastungen wie Arbeitslosigkeit eines Elternteils oder beengte Wohnverhältnisse, Vernachlässigung des Kindes, Verlust wichtiger Freunde oder anderer Bezugspersonen.

Wie ■ Abb. 12.4 und ■ Abb. 12.5 zeigen, erklären bei jungen Männern für beide Diagnosegruppen die Stressoren der frühen und mittleren Kindheit vergleichsweise große Varianzanteile, während bei jungen Frauen Stressoren aus diesen Lebensabschnitten relativ unbedeutend sind. Bei Frauen sind eher Stressoren des Jugend- und frühen Erwachsenenalters geeignet, spätere Störungen aufzuklären. Dies sind Befunde, für die Replikationen noch ausstehen, die aber möglicherweise interessante Ansatzpunkte für geschlechtsspezifische Prävention psychischer Störungen bieten könnten.

### 12.6 Altersübergreifende Darstellung

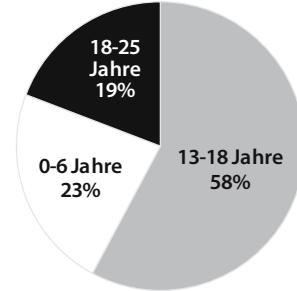
Bei der **störungsspezifischen Betrachtungsweise** zeigen sich bei Jungen durchgehend höhere Raten von hyperkinetischen Störungen, dissozial-aggressiven Störungen, Störungen durch Substanzgebrauch sowie monosymptomatischen Störungen wie Tics und Enkopresis, während Mädchen höhere Raten von Essstörungen und psychosomatischen Störungen aufweisen. Keine Geschlechtsunterschiede zeigen sich in der Häufigkeit psychotischer Störungen. Ein differenziertes Bild zeigt sich für depressive Störungen und Angststörungen. Während **depressive Störungen** im späten Jugendalter und frühen Erwachsenenalter doppelt so häufig beim weiblichen Geschlecht vorkommen, treten diese im Schulalter häufiger bei Jungen auf. Dies erklärt sich vor allem durch eine Abnahme internalisierender Störungen bei Jungen und einer gleichzeitigen Zunahme bei den Mädchen (Ihle et al. 2000).

**Männer: 25,9% erklärte Varianz**



- 0-6: Frühe Auffälligkeiten Kind
- 6-8: Widrige fam. Bed. 8 J.
- 8-13: Widrige fam. Bed. 13 J.
- 13-18: Individuumbez. Risiken 18 J., Risiken interpersonale Beziehungen 18 J.

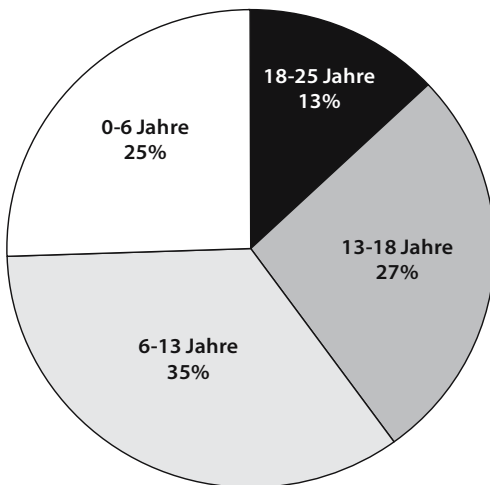
**Frauen: 15,6% erklärte Varianz**



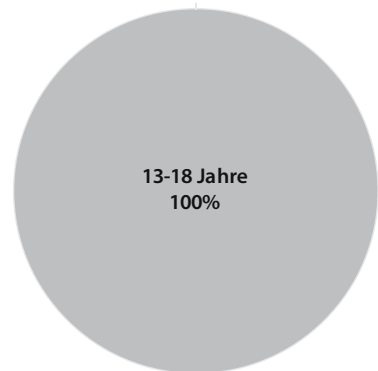
- 0-6: Frühe Auffälligkeiten Kind
- 13-18: Individuumbez. Risiken 18 J., Risiken interpersonale Beziehungen 18 J.
- 18-25: Lebensereignisse 18-25 J.

■ **Abb. 12.4.** Chronologische Betrachtung der Bedeutung von Risikofaktoren des Kindes- und Jugendalters für Angststörungen im frühen Erwachsenenalter (Ergebnisse hierarchischer multipler Regressionsanalysen)

**Männer: 32,6% erklärte Varianz**



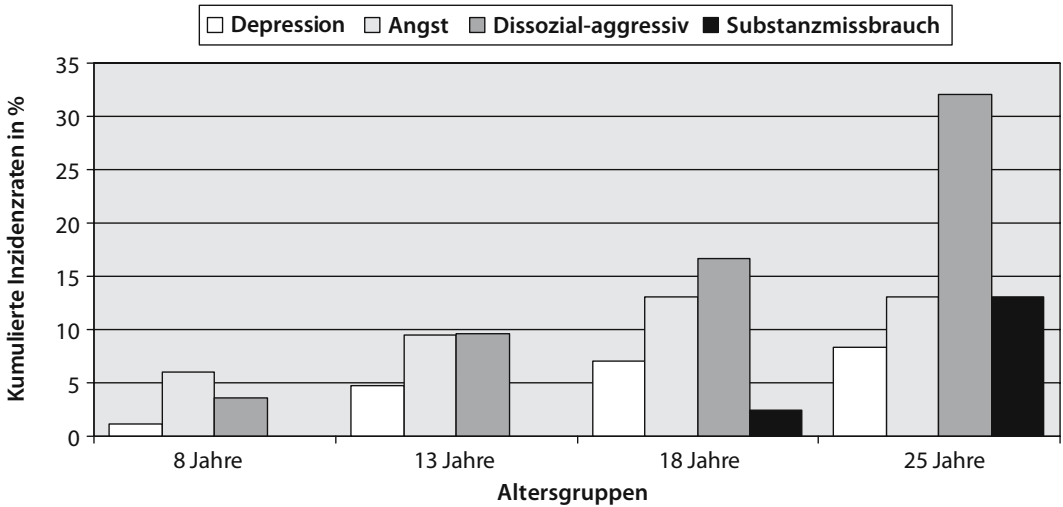
**Frauen: 21,6% erklärte Varianz**



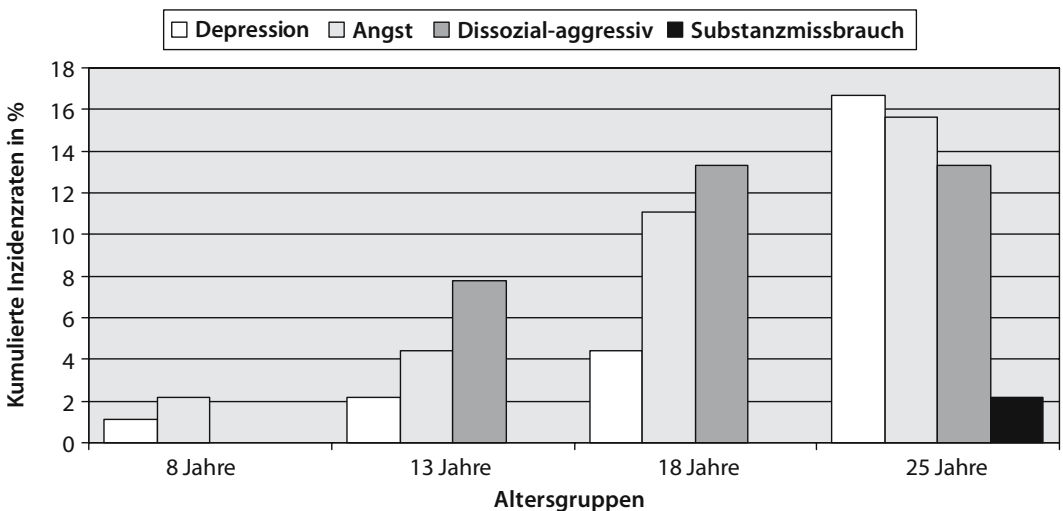
■ **Abb. 12.5.** Chronologische Betrachtung der Bedeutung von Risikofaktoren des Kindes- und Jugendalters für dissozial-aggressive Störungen und Störungen durch Substanzgebrauch im frühen Erwachsenenalter (Ergebnisse hierarchischer multipler Regressionsanalysen)

Nicht ganz so eindeutig stellt sich die Befundlage für **Angststörungen** dar: Jedoch gibt es auch hier einige Belege, dass die im frühen Erwachsenenalter gefundenen 2- bis 3-fachen Raten bei Frauen im Jugendalter noch nicht in dieser Form auftreten bzw. im Schulalter mindestens ebenso häufig bei Jungen auftreten (Ihle et al. 2000). Be-

eindruckend stellt sich in unserer Studie die Veränderung des Geschlechtsverhältnisses internalisierender und externalisierender Störungen dar. In **Abb. 12.6** und 12.7 sind die geschlechtsspezifischen kumulierten Inzidenzraten der häufigsten Störungen vom Grundschul- bis zum frühen Erwachsenenalter (Kurpfalzerhebung) dargestellt.



**Abb. 12.6.** Kumulierte Inzidenzraten der häufigsten psychischen Störungen vom Grundschul- bis zum frühen Erwachsenenalter (Jungen/Männer). (Nach Ihle et al. 2006)



**Abb. 12.7.** Kumulierte Inzidenzraten der häufigsten psychischen Störungen vom Grundschul- bis zum frühen Erwachsenenalter (Mädchen/Frauen). (Nach Ihle et al. 2006)

Während in Übereinstimmung mit anderen Studien (u. a. Angold u. Worthman 1993) im Grundschulalter und im frühen Jugendalter tendenziell die Jungen unserer Stichprobe höhere Raten **internalisierender Störungen** zeigten, kehrte sich das Verhältnis im späten Jugendalter um. Während Angststörungen im Grundschul- und frühen Jugendalter die zweithäufigste Störungsgruppe bei den Jungen darstellt, und damit zu den häufigsten psychischen Störungen des Kindes- und Jugendalters gehört (Bernstein et al. 1996), treten diese im Übergang zum Erwachsenenalter bei jungen Männern kaum auf. Im frühen Erwachsenenalter ergaben sich schließlich erstmals signifikant höhere Raten internalisierender Störungen bei den Frauen. Dies drückt sich in höheren Raten von Angststörungen, depressiven Störungen und psychosomatischen Störungen aus und bestätigt Befunde von Angst u. Dobler-Mikola (1985), Fichter (1990), Kessler et al. (1994), Robins u. Regier (1991) und Wittchen et al. (1992).

Ebenso eindrücklich sind die zeitlichen Veränderungen bei den **externalisierenden Störungen**. Während im Grundschulalter Jungen signifikant häufiger diese Störungen zeigten, ergaben sich im Jugendalter keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Im Übergang vom Jugend- zum Erwachsenenalter kam es hingegen zu einem hochsignifikanten Geschlechtseffekt. Dieser Unterschied kommt vor allem durch die starke Zunahme von Störungen durch Substanzgebrauch und auch dissozialen Störungen bei den jungen Männern und die Abnahme von dissozialen Störungen bei den jungen Frauen zustande.

#### Fazit

Psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters sind in hohem Maße geschlechtsabhängig. Vom Kleinkindalter bis zum Alter von 13 Jahren werden fast durchgehend höhere Gesamtprävalenzraten bei Jungen gefunden, wogegen im Zuge der Adoleszenz eine Angleichung der Raten erfolgt. Häufig, jedoch nicht durchgehend, werden ab dem späten Jugendalter höhere Gesamtraten bei den Mädchen gefunden. Dieser Geschlechtsunterschied verschwindet, wenn auch dissozial-aggressive Störungen in die Analysen einbezogen werden.

## Literatur

- Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA (1987) DSM-III disorders in preadolescent children. *Archives of General Psychiatry* 44:69–76
- Angold A, Costello EJ (1995) Developmental epidemiology. *Epidemiologic Reviews* 17:74–82
- Angold A, Worthman, CW (1993) Puberty onset of gender differences in rates of depression: a developmental, epidemiologic and neuroendocrine perspective. *Journal of Affective Disorders* 29:145–158
- Angst J, Dobler-Mikola A (1985) The Zurich Study – V. Anxiety and phobia in young adults. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 234:408–418
- Attie I, Brooks-Gunn J (1995) The development of eating regulation across the life span. In: Cicchetti D, Cohen DJ (eds) *Developmental psychopathology: Risk, disorder, and adaption*, vol. 2, pp 332–368. Wiley & Sons, New York
- Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR (1996) Anxiety disorders in children and adolescents: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35:1110–1119
- Blanz B, Schmidt, MH, Esser, G (1991) Familial adversities and child psychiatric disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 32:939–950
- Cicchetti D, Toth SL (1995) Developmental psychopathology and disorders of affect. In: Cicchetti D, Cohen DJ (eds), *Developmental psychopathology: Risk, disorder, and adaption*, vol. 2, pp 369–420. Wiley & Sons, New York
- Dishion TJ, French DC, Patterson GR (1995) The development and ecology of antisocial behavior. In: Cicchetti D, Cohen DJ (eds) *Developmental psychopathology: Risk, disorder, and adaption*, vol. 2, pp 421–471. Wiley & Sons, New York
- Esser G, Schmidt MH, Woerner W (1990) Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children – Results of a longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 31:243–263
- Esser G, Ihle W, Schmidt MH, Blanz B (2000) Der Verlauf psychischer Störungen vom Kindes- zum Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29:276–283
- Feehan M, McGee R, NadaRaja S, Williams SM (1994) DSM-III-R disorders in New Zealand 18-year-olds. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 28:87–99
- Fichter MM (1990) Verlauf psychischer Erkrankungen in der Bevölkerung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Hartung CM, Widiger TA (1998) Gender differences in the diagnosis of mental disorders: conclusions and controversies of the DSM-IV. *Psychological Bulletin* 123:260–278
- Ihle W, Esser G (2002) Epidemiologie psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter. Prävalenz, Verlauf, Komorbidität und Geschlechtsunterschiede. *Psychologische Rundschau* 53:159–169
- Ihle W, Esser G, Schmidt MH (2005) Aggressiv-dissoziale Störungen und rechtsextreme Einstellungen: Prävalenz, Geschlechtsunterschiede, Verlauf und Risikofaktoren. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 26:81–101

- Ihle W, Esser G, Schmidt MH, Blanz B (2000) Prävalenz, Komorbidität und Geschlechtsunterschiede psychischer Störungen vom Grundschul- bis ins frühe Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29:263–275
- Ihle W, Frenzel T, Esser G (2006) Epidemiologie und Verlauf psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter. In: Mattejat F (Hrsg) *Lehrbuch der Psychotherapie. Band 4: Verhaltenstherapie mit Kindern, Jugendlichen und Familien*, S. 85–96.: CIP Medien, München
- Kämmerer A (2001) Weibliches Geschlecht und psychische Störungen – epidemiologische, diagnostische und ätiologische Überlegungen. In Franke A, Kämmerer A (Hrsg) *Klinische Psychologie der Frau – ein Lehrbuch*. Hogrefe, Göttingen, S. 51–90
- Kessler RC, McConagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 51:8–19
- Kroenke K, Spitzer RL (1998) Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosomatic Medicine* 60:150–155
- Laucht M, Esser G, Schmidt MH (1993) Psychische Auffälligkeiten im Kleinkind- und Vorschulalter. *Kindheit und Entwicklung* 2:143–149
- Laucht M, Esser G, Schmidt MH (1997) Developmental outcome of infants born with biological and psychosocial risks. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 38:843–853
- Laucht M, Esser G, Schmidt MH (2000a) Längsschnittforschung zur Entwicklungsepidemiologie psychischer Störungen: Zielsetzung, Konzeption und zentrale Ergebnisse der Mannheimer Risikokinderstudie. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29:246–262
- Laucht M, Esser G, Schmidt MH, Baving L, Gerhold M, Hoesch I, Ihle W, Steigleider P, Stock B, Stöhr R-M, Weindrich D (2000b) Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39:1229–1237
- Loeber, R (1991) Antisocial behavior: more endless than changeable? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 30:385–397
- McGee R, Feehan M, Williams S, Partridge F, Silva PA, Kelly J (1990) DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 29:611–619
- Newman DL, Moffitt TE, Caspi A, Magdol L, Silva PA, Stanton WR (1996) Psychiatric disorder in a birth cohort of young adults: Prevalence, comorbidity, clinical significance, and new case incidence from ages 11 to 21. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 64:552–562
- Patterson GR, DeBaryshe BD, Ramsey E (1989) A developmental perspective on antisocial behavior. *American Psychologist* 44:329–335
- Riecher-Rössler A, Bitzer J (2004) *Frauengesundheit. Ein Leitfaden für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis*. Urban & Fischer, München Jena
- Robins LN, Regier DA (1991) *Psychiatric disorders in America. The Epidemiological Catchment Area Study*. Maxwell Macmillan, New York
- Tremblay RE (2002) The development of aggressive behaviour during childhood. In: Hartup WW, Silbereisen RK (eds) *Growing points in developmental science: an introduction*. Psychology Press, New York, pp 241–265
- Weissman M, Bruce M, Leaf P, Florio L, Holzer C (1991) *Affective disorders*. In: Robins L, Reigier D (eds) *Psychiatric disorders in America*. Free Press, New York, pp 53–80
- Wittchen H-U, Essau CA, Zerssen D von, Krieg CJ, Hecht H (1992) Life-time and sixmonth prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 241:247–258
- Wittchen H-U, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology* 15:357–376
- Wittchen H-U, Perkonig A (1996) *Epidemiologie psychischer Störungen Grundlagen, Häufigkeit, Risikofaktoren und Konsequenzen*. In: Ehlers A, Hahlweg K (Hrsg) *Grundlagen der Klinischen Psychologie. Band 1 der Serie II Klinische Psychologie der Enzyklopädie der Psychologie*. Hogrefe, Göttingen, S. 69–144



# Ursachen der Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung

*Kerstin Konrad, Thomas Günther*

- 13.1 **Klassifikation** – 224
- 13.2 **Epidemiologie** – 226
- 13.3 **Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Symptomatik, Komorbidität und assoziierten klinischen Korrelaten** – 227
  - 13.3.1 Symptomatik – 227
  - 13.3.2 Komorbidität – 228
  - 13.3.3 Neuropsychologie – 229
  - 13.3.4 Neurophysiologische und Bildgebungsbefunde – 229
- 13.4 **Der Einfluss biologischer Faktoren** – 230
  - 13.4.1 Genetische Faktoren – 230
  - 13.4.2 Prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren – 231
  - 13.4.3 Geschlechtsabhängige Hirnentwicklung – 231
  - 13.4.4 Hormonelle Faktoren – 232
- 13.5 **Implikationen für die Diagnostik** – 232
- 13.6 **Implikationen für die Behandlung** – 234
- 13.7 **Schlussfolgerungen** – 235
- Literatur** – 237



Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) ist die häufigste psychische Störung des Kindes- und Jugendalters. Sie ist gekennzeichnet durch ein situationsübergreifendes Verhaltensmuster von motorischer Unruhe, Unaufmerksamkeit und Impulsivität, das mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen im sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereich verbunden ist. Jungen sind etwa drei- bis neunmal so häufig betroffen wie Mädchen (APA 1994). Die Symptomatik manifestiert sich früh (vor dem 7. Lebensjahr) und zeigt bei ca. 20% der Patienten eine Persistenz im Erwachsenenalter (Biederman et al. 1996). Während die motorische Hyperaktivität im Laufe der Entwicklung abnimmt, dominieren die Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität das Krankheitsbild im Erwachsenenalter.

ADHS hat weit reichende Konsequenzen für die Entwicklung des Patienten. So weisen die betroffenen Kinder in erheblichem Maße schulische Schwierigkeiten und Probleme mit Gleichaltrigen auf (Merrell u. Tymms 2001). Im Erwachsenenalter besteht zudem ein hohes Risiko für soziale Isolation, schwere Verkehrsunfälle, dissoziale Entwicklungen und Drogenmissbrauch (Weiss u. Hechtman 1993).

### 13.1 Klassifikation

#### Diagnostische Kriterien der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung nach DSM-IV

Die Klassifikationssysteme psychischer Störungen (ICD-10 und DSM IV) definieren das Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom als eine Störung mit Beginn im Kleinkindalter, der Kindheit und Adoleszenz. Nach DSM-IV **müssen** für eine ADHS-Diagnose entweder A1 und/oder A2 **so wie** B, C, D E zutreffen.

- **A1 Unaufmerksamkeit:** Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit sind während der letzten sechs Monate in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:
  - a) Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten.
  - b) Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten.

- c) Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen.
- d) Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen (nicht aufgrund oppositionellem Verhaltens oder Verständigungsschwierigkeiten).
- e) Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.
- f) Vermeidet häufig, oder hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger dauernde geistige Anstrengungen erfordern (wie Mitarbeit im Unterricht oder Hausaufgaben).
- g) Verliert häufig Gegenstände, die für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden (z. B. Spielsachen, Hausaufgabenhefte, Stifte, Bücher oder Werkzeug).
- h) Lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken.
- i) Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.



■ **A2 Hyperaktivität und Impulsivität:** Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität sind während der letzten sechs Monate beständig in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß vorhanden gewesen:

– **Hyperaktivität**

- a) Zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum.
- b) Steht in der Klasse oder in Situationen, in denen Sitzen bleiben erwartet wird, häufig auf.
- c) Läuft herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf ein subjektives Unruhegefühl beschränkt bleiben).
- d) Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.
- e) Ist häufig »auf Achse« oder handelt oftmals, als wäre er/sie »getrieben«.
- f) Redet häufig übermäßig viel.

– **Impulsivität**

- g) Platzt häufig mit Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist
  - h) Kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist
  - i) Unterbricht und stört andere häufig (platzt z. B. in Gespräche oder Spiele anderer hinein)
- **B:** Einige Symptome der Hyperaktivität-Impulsivität oder Unaufmerksamkeit, die Beeinträchtigungen verursachen, treten bereits vor dem Alter von sieben Jahren auf.
- **C:** Beeinträchtigungen durch diese Symptome zeigen sich in zwei oder mehr Bereichen (z. B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz und zu Hause).
- **D:** Es müssen deutliche Hinweise auf klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen in sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereichen vorhanden sein.
- **E:** Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer so genannten tiefgreifenden Entwicklungsstörung, einer Schizophrenie oder

einer anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung oder eine Persönlichkeitsstörung).

**Subtypen:**

- **TYP 1:** Wenn die Kriterien A1 und A2 während der letzten sechs Monate erfüllt waren: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F90.00) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, **Mischtypus**
- **TYP 2:** Wenn Kriterium A1, nicht aber Kriterium A2 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.00 (ICD-10 F98.8) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Vorwiegend **unaufmerksamer Typus**
- **TYP 3:** Wenn Kriterium A2, nicht aber Kriterium A1 während der letzten sechs Monate erfüllt war: DSM-IV 314.01 (ICD-10 F90.1) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Vorwiegend **hyperaktiv-impulsiver Typus**

**Forschungskriterien des ICD-10 (nach Schlottke u. Lauth 1996)**

- **G1: Unaufmerksamkeit.** Mindestens sechs Monate lang mindestens sechs der folgenden Symptome von Unaufmerksamkeit in einem mit dem Entwicklungsalter des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß (Auswahl an Indikatoren):
1. Unaufmerksamkeit gegenüber Details oder Sorgfaltsfehler.
  2. Aufmerksamkeit kann bei Aufgaben oder bei Spielen häufig nicht aufrechterhalten werden.
  3. Hören scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird.
  4. Können oft Erklärungen nicht folgen.
  5. Können häufig Aufgaben und Aktivitäten nicht organisieren.
  6. Vermeiden ungeliebte Arbeiten.



7. Verlieren häufig Gegenstände.
8. Werden häufig von externen Reizen abgelenkt.
9. Sind im Verlauf alltäglicher Verrichtungen oft vergesslich.

■ **G2: Überaktivität.** Mindestens sechs Monate lang mindestens drei der folgenden Symptome von Überaktivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarenden und unangemessenen Ausmaß (Auswahl an Indikatoren):

10. Herumfuchteln mit Händen und Füßen.
11. Platz im Klassenraum verlassen.
12. In unpassenden Situationen herumlaufen oder extensiv klettern.
13. beim Spielen unnötig laut sein.
14. Trotz sozialer Einflussnahme ein anhaltendes Muster extensiver motorischer Unruhe an den Tag legen.

■ **G3 Impulsivität.** Mindestens sechs Monate lang mindestens eines der folgenden Symptome von Impulsivität in einem mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu ver-

einbarenden und unangemessenen Ausmaß (Auswahl an Indikatoren):

15. Häufig mit der Antwort herausplatze.
16. Nicht warten können, bis sie an der Reihe sind.
17. Andere häufig unterbrechen und stören.
18. Reden häufig exzessiv.

■ **G4:** Beginn vor dem 7. Lebensjahr.

■ **G5:** Symptomausprägung. Die Kriterien sollten in mehr als einer Situation erfüllt sein (der Nachweis situationsübergreifender Symptome erfordert normalerweise Informationen von verschiedenen Bezugspersonen und Datenquellen, Eltern, Lehrern, Schule).

■ **G6:** Die Symptome in G1–G3 verursachen ein deutliches Leiden oder Beeinträchtigungen der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit.

■ **G7:** Die Störung erfüllt nicht die Kriterien für eine tiefgreifende Entwicklungsstörung (F84), diejenigen für eine manische Störung (F30), eine depressive Störung (F32) oder eine Angststörung (F41) sind nicht erfüllt.

Den diagnostischen Leitlinien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association 1994) und ICD-10 (Dilling et al. 1993) ist **gemeinsam**, dass sie einen frühen Beginn der Symptomatik (vor dem 7. Lebensjahr) annehmen, die Symptome mindestens sechs Monate lang und in einem für den Entwicklungsstand untypischen Ausmaß bestehen müssen und in mindestens zwei Lebensbereichen (z. B. zu Hause und in der Schule) auftreten sowie zu deutlichen und klinisch relevanten Beeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen führen (Döpfner u. Lehmkuhl 2000).

Ein wesentlicher **Unterschied** zwischen dem amerikanischen und europäischen Klassifikationssystem ist allerdings, dass im ICD-10 zwar auch zwischen Unaufmerksamkeit- und Hyperaktivität als zwei verschiedenen Verhaltensausrprägungen unterschieden wird; anders als im DSM-IV müssen jedoch sowohl Merkmale der Aufmerksamkeitsstörung als auch Symptomkriterien der Hyperaktivität und Impulsivität erfüllt sein. Der unaufmerksame Subtyp nach DSM-IV kann im ICD-10 bislang nur

unter »andere nicht näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit und Jugend« (F 98.8) verschlüsselt werden, da nach Meinung der WHO es zum Zeitpunkt der Entwicklung des ICD-10 noch zu wenige empirische Befunde gab, die eine »reine« Aufmerksamkeitsstörung als eigenständige Kategorie rechtfertigen würden (ICD-10, Dilling et al. 1991).

## 13.2 Epidemiologie

**Prävalenz.** Etwa 5–10% aller Kinder (Faraone et al. 2003) und 4% der Erwachsenen (Biederman 2005) zeigen Symptome im Sinne eines ADHS. Allerdings schwanken die Prävalenzraten in Abhängigkeit von der Art der untersuchten Stichprobe (Inanspruchnahme-Populationen, bevölkerungsbasierte Studien), der verwendeten diagnostischen Verfahren (klinische Diagnose, Fragebogen, strukturierte Interviews), einer adäquaten Berücksichtigung der Auswirkung auf das psychosoziale Funktions-

niveau und des zugrunde liegenden Klassifikationssystems. Legt man eine bevölkerungsbasierte Stichprobe zugrunde, die mittels strukturierter oder semistrukturierter Interviews entsprechend der DSM-IV-Kriterien untersucht wurde, so ergibt sich in der Altersgruppe von 4–17 Jahren eine Prävalenz von 2–7%, bei Anwendung der strenger gefassten Kriterien nach ICD-10 eine von 1–2% (Buitelaar 2002). Nach Erhebungen im Rahmen des Kinder- und Jugendsurveys des Robert Koch-Instituts, Berlin, wurde in Deutschland für Kinder und Jugendliche bis zum 17. Lebensjahr eine mittlere Prävalenzrate von 3,9% ermittelt (Huss 2004).

**Geschlechterverhältnis.** Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Bereits in den ersten Beschreibung dieses Verhaltenssyndroms durch George Still (1902) wurde die **ausgeprägte Knabenlastigkeit** erwähnt. In epidemiologischen Studien, die im wesentlichen auf Inanspruchnahmepopulationen basierten, variierten die Angaben zum Geschlechterverhältnis zwischen 3:1 und 10:1 (Gaub u. Carlson 1997). Allerdings lassen neuere Studien Zweifel daran aufkommen, dass die Prävalenzrate der ADHS-Störung bei Jungen tatsächlich derart höher ist. Populationsbasierte Studien weisen auf eine geringere Diskrepanz im Vorkommen der ADHS bei Jungen und Mädchen hin als dies in klinischen Studien der Fall ist. In einer Fragebogenstudie mit mehr als 10.000 Probanden berichteten Cuffe et al. (2005) von einem Verhältnis von Jungen zu Mädchen von ca. 2:1. Dies bedeutet, dass in klinischen Stichproben die Anzahl der Jungen bis zu 5-mal höher ist als in nicht-klinischen Populationen.

Bemühungen, separate Prävalenzdaten für ADHS bei Mädchen in einer nicht-klinischen Stichprobe zu bestimmen, führten zu geschätzten Lebenszeitprävalenzraten von insgesamt 9,9%, wobei 4% die DSM-IV-Kriterien des unaufmerksamen Subtyps, 2,2% des hyperaktiv-impulsiven Subtyps und 3,7% die des kombinierten Subtyps der ADHS erfüllten (Hudziak et al. 1998).

Es stellt sich die Frage, warum soviel weniger Mädchen mit ADHS in klinischen Stichproben vorhanden sind. Da in den nicht-klinischen Stichproben die Prävalenzraten zwischen Jungen und Mädchen nicht so stark voneinander abweichen, deutet sich hier eine Gefahr an, dass ADHS bei

Mädchen seltener erkannt, nicht diagnostiziert und möglicherweise auch seltener behandelt wird. Mögliche Ursachen für dieses Phänomen sollen in diesem Kapitel deshalb ausführlich behandelt werden. Aber auch in nicht-klinischen Stichproben ist das Vorkommen von ADHS bei Jungen und Mädchen nicht gleich häufig. Mögliche biologische und psychosoziale Erklärungsmodelle für die Jungenlastigkeit des ADHS-Syndroms sollen ebenfalls im Folgenden vorgestellt werden.

### 13.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Symptomatik, Komorbidität und assoziierten klinischen Korrelaten

#### 13.3.1 Symptomatik

Lange Zeit dominierte das hyperaktive Symptombild in den diagnostischen Klassifikationssystemen. So wurden die Symptome »zappelt«, »rennt oder klettert permanent« oder »kann nicht auf dem Stuhl sitzen bleiben« als klassische Kernsymptome angesehen. Das häufigere Vorkommen der ADHS beim männlichen Geschlecht wurde entsprechend darauf zurückgeführt, dass bei Jungen allgemein die Verteilungskurven für die motorische Aktivität im Vergleich zu Mädchen nach rechts verschoben sind. Mädchen mit ADHS zeichnen sich durch einen niedrigeren Schweregrad der hyperaktiv-impulsiven Symptomatik aus. Dieser Bias ist möglicherweise aufgrund des hohen Stellenwertes der hyperaktiv-impulsiven Symptomatik im ICD-10 im europäischen Klassifikationssystem noch gravierender als im DSM-IV.

Das häufigere Vorkommen von hyperaktiv-impulsiven Symptomen bei Jungen ist auch assoziiert mit einer erhöhten Rate an **expansiven Störungen**, wie dem oppositionellen Trotzverhalten oder einer Störung des Sozialverhaltens (► Kap. 13.3.2). Hierbei gilt es ferner zu berücksichtigen, dass expansive Verhaltensweisen in der Schule auffälliger sind als unaufmerksames Verhalten. Kinder die unruhig, oppositionell oder aggressiv sind und dazwischen rufen, stören durch ihr Verhalten den Unterricht deutlich mehr und fallen eher auf als Kinder die »nur« unaufmerksam sind. Daher werden Jungen

mit einem ADHS vermutlich häufiger und früher diagnostisch abgeklärt und auch häufiger behandelt als Mädchen.

Dieser **Überweiser-Bias** ist auch bei anderen Störungsbildern, wie z. B. der Legasthenie, beschrieben. Auch hier gibt es große Prävalenzunterschiede zwischen klinischen und nicht-klinischen Stichproben (Shaywitz et al. 1990). In einer Studie mit einer nicht-klinischen Stichprobe konnte gezeigt werden, dass Legasthenie bei Mädchen und Jungen mit Unaufmerksamkeitssymptomen des ADHS assoziiert ist (Willcutt et al. 2005). Jedoch gibt es bei Jungen auch einen deutlichen Zusammenhang mit den hyperaktiven und impulsiven Symptomen. Aufgrund dessen wird auch hier durch einen Überweiser-Bias in den klinischen Stichproben eine höhere Diskrepanz zwischen der Auftretenshäufigkeit von Legasthenie bei Jungen und Mädchen erzeugt.

Dieser Überweiser-Bias beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Schule. ADHS-Symptome rufen auch bei Eltern negative Gefühle hervor, wie z. B. Traurigkeit, Scham, Wut, Resignation und das Gefühl von Inkompetenz. In einer Studie wurden Mütter von Kindergartenkindern mit einem hypothetischen Mädchen mit ADHS und einem hypothetischen Jungen mit ADHS konfrontiert (Maniadaki et al. 2005). Mit Fragebögen wurde unter anderem untersucht, welche Emotionen das Verhalten der Kinder hervorruft und wie gut die Mutter ihre Kompetenz einschätzt, die Situation zu »meistern« und kontrollieren zu können. Bezüglich der emotionalen Reaktionen der Mütter konnte kein Unterschied zwischen Jungen und Mädchen festgestellt werden. Obwohl das Verhalten der Kinder identisch war, waren die Mütter bei den Mädchen stärker davon überzeugt, mit der Situation gut umgehen und sie kontrollieren zu können. Die Ursache für hyperaktives Verhalten wurde bei Mädchen eher im biologischen Bereich gesucht und Mädchen wurden eher nicht für die Verhaltensprobleme verantwortlich gemacht. Demnach reagieren Mütter auf ADHS-Mädchen anders als auf Jungen mit ADHS. Dazu passen die Ergebnisse einer anderen Studie, in der typische ADHS-Verhaltensweisen bei Mädchen als weniger problematisch eingeschätzt werden als bei Jungen (Ohan u. Johnston 2005).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Mädchen mit ADHS-Symptomen weniger

auffallen, da sie weniger hyperaktive und impulsive Verhaltensweisen zeigen. Wenn Mädchen hyperaktiv und impulsiv sind, dann wird ihr Verhalten als weniger problematisch eingeschätzt. Unaufmerksamkeitssymptome werden insgesamt als weniger störend angesehen. Gute Aufmerksamkeitsprozesse sind jedoch essenziell um schulisch, beruflich und im sozialen Bereich erfolgreich zu sein (Derryberry u. Rothbart 1997; Kochanska et al. 1997) und Defizite in diesen Bereichen gefährden die soziale und kognitive Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Dies führt dazu, dass die Behandlungsbedürftigkeit bei Mädchen, die lediglich unaufmerksam sind, weniger expansive Probleme haben und aufgrund dessen mit Eltern und Lehrern weniger Probleme haben, oft nicht erkannt wird (Carlson et al. 1997; Biederman et al. 2002; Cuffe et al. 2005).

Ob es auch einen Unterschied in der ADHS-Symptomatik zwischen Jungen und Mädchen in klinischen Inanspruchnahmepopulationen gibt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. In einer neueren Studie kamen Biedermann und Kollegen (2005) zu dem Schluss, dass sich Jungen und Mädchen mit ADHS, die in klinischen Institutionen in den USA behandelt werden, nicht hinsichtlich der Symptomatik, des Alters der Erstmanifestation der Symptomatik, den daraus resultierenden Einschränkungen und der Dauer der Erkrankung unterscheiden. Der kombinierte Subtyp nach DSM-IV (Typ 1; ► Übersicht) käme in beiden Geschlechtsgruppen gleich häufig vor und in den Bereichen Schule, psychosoziale Einschränkungen und familiäre Belastung gäbe es ebenfalls keine Unterschiede. Auch gäbe es keine Persönlichkeitsunterschiede (Cukrowicz et al. 2006). Mädchen und Jungen mit ADHS seien gleich impulsiv und erbrächten vergleichbare schulische Leistungen (Gaub et al. 1997). Bereits Gaub und Carlson (1997) wiesen in ihrem Übersichtsartikel darauf hin, dass in klinischen Stichproben der Schweregrad der ADHS-Störung bei Mädchen und Jungen vergleichbar ist.

### 13.3.2 Komorbidität

ADHS geht häufig einher mit anderen Erkrankungen, wobei oppositionelles Trotzverhalten, Störung des Sozialverhaltens, affektive Störungen, Angst-

störungen und Teilleistungsstörungen die häufigsten sind (Biederman 2005). Je stärker die ADHS-Symptomatik und je mehr komorbide Störungen vorliegen, desto stärker ist die Einschränkung der Lebensqualität (Klassen et al. 2004).

Wie oben bereits erwähnt, sprechen die meisten Studien dafür, dass Jungen mit ADHS häufiger als Mädchen **expansive Störungen** haben (Carlson et al. 1997; Gaub et al. 1997; Abikoff et al. 2002; Biederman et al. 2002; Quinn 2005; Seidman 2006). Jungen mit einem ADHS sind häufiger oppositionell und aggressiv, wohingegen Mädchen mehr indirekt aggressiv agieren, z. B. durch sozial manipulierendes oder ausgrenzendes Verhalten (Maniadaki et al. 2005), und verbal aggressiver sind (Abikoff et al. 2002).

Wenn Mädchen mit ADHS jedoch komorbide expansive Störungen aufweisen, dann gibt es Hinweise darauf, dass sie in der Schule und im Umgang mit ihrer Familie sozial stärker eingeschränkt sind als Jungen (Biederman et al. 1999; Carlson et al. 1997). Dies kann damit erklärt werden, dass expansive Verhaltensweisen eher in Übereinstimmung sind mit männlichen Rollenerwartungen, d. h. bei gleichem expansivem Verhalten ruft dies bei einem Mädchen in der sozialen Umgebung negativere Reaktionen hervor als bei einem Jungen.

Bei den **affektiven Störungen** und den **Angststörungen** deutet hingegen die Mehrzahl der Befunde darauf hin, dass das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist (Biederman 2005; Levy et al. 2005). Eine **Lese- und Schreibschwäche** als Teilleistungsstörung kommt wiederum bei Jungen mit ADHS häufiger vor (Seidman 2006).

Es gibt jedoch auch Befunde, dass es bezüglich expansiver Störungen und komorbider Legasthenie keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt. Levy und Kollegen (2005) gehen davon aus, dass die Komorbidität expansiver Störungen mit dem Ausmaß der ADHS Symptome assoziiert ist und nicht mit dem Geschlecht. Da Hyperaktivität und Impulsivität bei Jungen häufiger und ausgeprägter sind, seien auch die expansiven Störungen häufiger. Mädchen mit vergleichbarer Ausprägung der Hyperaktivität und Impulsivität haben demnach auch vergleichbare Diagnosen im Bereich der expansiven Störungen. Auch beim Lesen und Schreiben konnte unter Berücksichtigung des

Schweregrads der ADHS-Symptomatik kein Unterschied zwischen den Geschlechtern mehr festgestellt werden (Rucklidge u. Tannock 2002).

Ferner gibt es Hinweise aus klinischen Stichproben, dass Mädchen mit ADHS im Vergleich zu Jungen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines **Substanzabusus** haben (Biederman et al. 1999; Biederman et al. 2002; Quinn 2005).

### 13.3.3 Neuropsychologie

ADHS ist charakterisiert durch ein Defizit der exekutiven Funktionen, insbesondere im Bereich der Inhibition. Dies wurde in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlichen Paradigmen, wie z. B. dem Go-No-Go-Test, dem Stroop-Test, der Stop-Signal-Aufgabe oder dem Flanker-Task (Übersicht in Konrad u. Herpertz-Dahlmann 2004) gezeigt.

Die Mehrzahl der Studien hat dabei nicht explizit Geschlechterunterschiede kontrolliert. In zwei jüngeren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sich in neuropsychologischen Paradigmen keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen mit ADHS zeigten (Seidman 2006; Biederman et al. 2005). Auch Castellanos et al. (2000) berichteten von vergleichbaren Defiziten in okulomotorischen Inhibitionsaufgaben bei Mädchen mit ADHS wie sie zuvor bei Jungen berichtet wurden.

Wenn in neuropsychologischen Untersuchungen Geschlechtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen mit ADHS festgestellt wurden, dann zeigten sich diese Unterschiede auch bei gesunden Kontrollprobanden (Yang et al. 2004).

### 13.3.4 Neurophysiologische und Bildgebungsbefunde

Eine Vielzahl von Studien hat **morphometrische Veränderungen** bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS untersucht, wobei sich die Befunde insgesamt als äußerst heterogen und wenig spezifisch darstellten (Übersicht bei Durston 2003). Zusammenfassend sprechen die Befunde dafür, dass bei Kindern mit ADHS relativ globale kortikale und subkortikale Volumenveränderungen vorzuliegen scheinen. Für Jungen mit ADHS fand die Mehr-

zahl der Studien morphometrische Abweichungen im Bereich des rechten präfrontalen Kortex, Corpus callosum, Globus pallidus und in bestimmten Kleinhirnarealen. Bei Mädchen mit ADHS liegen weniger Untersuchungen vor, und diese sprechen bislang primär für ein reduziertes Volumen des Nucleus caudatus und des Kleinhirnwurms (Castellanos et al. 2000). Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Hirnanatomie von Jungen und Mädchen mit ADHS wurden bislang allerdings nicht gefunden.

Quantitative EEG-Studien und Studien mit evozierten Potenzialen haben ebenfalls eine Reihe von ADHS-spezifischen Abweichungen verdeutlicht. Dabei berichteten jüngere Studien von qualitativen Unterschieden in den EEG-Kohärenzen bei Mädchen mit ADHS, die sich so nicht bei ADHS-Jungen fanden (z. B. Barry et al. 2006). Auch einige ältere PET-Studien wiesen darauf hin, dass eine Reduktion des zerebralen Glukosemeta-

bolismus in frontostriatalen Arealen bei Mädchen mit ADHS besonders ausgeprägt ist (z. B. Ernst et al. 1997). Allerdings muss für all diese Befunde kritisch festgestellt werden, dass die Generalisierbarkeit aufgrund von kleinen Stichproben und zum Teil schlecht kontrollierten Stratifikationsproblemen nur sehr eingeschränkt ist und es dringend weiteren Replikationsstudien bedarf.

■ Tab. 13.1 fasst noch einmal typische ADHS-Charakteristika bei Jungen und Mädchen im Vergleich zusammen.

## 13.4 Der Einfluss biologischer Faktoren

### 13.4.1 Genetische Faktoren

Formalgenetische Studien sprechen dafür, dass ca. 80% des ADHS genetisch determiniert ist (Smidt et al. 2003), wobei mehrere Gene und Umweltfaktoren bei der Entstehung der Störung vermutlich zusammenwirken (multifaktorielle Vererbung). Die Anzahl der beteiligten Gene ist unklar. Es ist nicht davon auszugehen, dass stets die gleiche Allelkombination zum Phänotyp führt, vielmehr ist genetische Heterogenität wahrscheinlich. In Zwillingsstudien wurde von einer 50- bis 80%-igen Konkordanz zwischen eineigen Zwillingen und einer 33%-igen Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen berichtet. Familienstudien weisen auf eine höhere Inzidenz für das Syndrom bei Verwandten ersten und zweiten Grades von ADHS-Patienten hin. Das Geschlecht scheint jedoch keinen Einfluss auf die familiäre Transmissionsrate von ADHS oder komorbiden Erkrankungen zu haben. So sind beispielsweise die Korrelationen von zweieiigen Zwillingen unterschiedlichen Geschlechts ähnlich denen der gleichgeschlechtlichen; zudem fallen sie unabhängig davon ähnlich aus, ob der Indexpatient männlich oder weiblich ist (Goodman u. Stevenson 1989).

Molekulargenetische Studien konnten eine Reihe von Kandidatengenens insbesondere im Bereich des **dopaminergen Systems** bestätigen (z. B. DRD4; DRD5; DAT1, SNAP25 etc). Diese Polymorphismen, die mit ADHS assoziiert sind, treten unabhängig vom Geschlecht auf. Auch die vier unabhängigen Genomscans ergaben keinen Hinweis auf starke Kopplungseffekte auf einer X-chromoso-

■ Tab. 13.1. Typische ADHS-Charakteristika bei Jungen und Mädchen im Vergleich. (Modifiziert nach Staller et al. 2006)

	Jungen versus Mädchen
Hyperaktiv-impulsive Symptome	>
Unaufmerksame Symptome	<
Schulleistungen (anhand objektiver Tests)	=
Schulleistungen (anhand Lehrereinschätzungen)	>
Defizit in sozialen Fähigkeiten	=
Vermindertes Selbstwertgefühl	=
IQ-Defizite	? >
Exekutive Funktionsdefizite	?
<i>Komorbiditäten</i>	
Externalisierende Störungen	>
Internalisierende Störungen	?=
Substanzabusus	<

< weniger Probleme bei Jungen

> mehr Probleme bei Jungen

= keine geschlechtsspezifischen Unterschiede

? keine Schlussfolgerungen aufgrund unzureichender Datengelage möglich



malen Region (Hebebrand et al. 2006). Dies spricht gegen eine einfache genetische Erklärung für die Knabenlastigkeit des ADHS-Syndroms.

### 13.4.2 Prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren

Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, ein erniedrigtes Geburtsgewicht, Infektionen und Toxine (z. B. pränatale Alkohol-, Benzodiazepin- oder Nikotinexposition), ZNS-Erkrankungen und -verletzungen sowie ungünstige psychosoziale Bedingungen gelten als exogene Risikofaktoren (Taylor et al. 2004). Pränatale Alkohol- und Nikotinexposition sind sogar bedeutsame eigenständige Risikofaktoren (Thapar et al. 2003).

Eine Vielzahl älterer Untersuchungen hat darauf hingewiesen, dass bei Jungen häufiger Geburtskomplikationen auftreten, sie häufiger an Infektionskrankheiten leiden und sehr viel häufiger als Mädchen von Entwicklungsverzögerungen betroffen sind (Gualtieri u. Hicks 1985). Mädchen werden von Geburt an und in allen Entwicklungsphasen als reifer beschrieben als Jungen (Tanner 1978). Verschiedene Erklärungsmodelle für diese **selective male affliction theory**, wie z. B. die Attribution zum Y-Chromosom und die Tatsache, dass Jungen über 4–5% weniger Chromosomenmaterial verfügen oder eine mütterliche Immunreaktivität auf den männlichen Fetus als Ursache, konnten empirisch nicht bestätigt werden. Vorstellbar ist aber, dass die höhere Rate an prä-, peri-, und postnatalen Belastungsfaktoren bei Jungen zu minimalen Schädigungen in den für hypoxische Effekte besonders sensiblen Neuronen des Striatums führen, welche wiederum ätiologisch mit ADHS assoziiert sein könnten.

Taylor und Ounsted (1972) haben vorgeschlagen, dass aufgrund der rascheren Reifungsprozesse bei Mädchen nur die extrem stark abweichenden Mädchen in den pathologischen Bereich fallen, was in älteren Studien sich zunächst scheinbar bestätigt fand. So wiesen Mädchen mit hyperkinetischem Syndrom einen niedrigeren IQ, Sprachstörungen und neurologische Auffälligkeiten auf, was für eine minimale Hirnschädigung als Ursache sprach (James u. Taylor 1990). Jedoch haben spätere Studien dies nicht bestätigen können.

### 13.4.3 Geschlechtsabhängige Hirnentwicklung

Ein interessanter Zusammenhang zwischen der hohen Jungenlastigkeit und dem frühen Manifestationsalter der ADHS einerseits und dem typischen geschlechtsspezifischen Muster der Hirnentwicklung wurde kürzlich aufgezeigt (Durstun et al. 2001). So geht man heute davon aus, dass bis in die Adoleszenz hinein regionale Volumenveränderungen des Gehirns stattfinden, die sich hinsichtlich des Gesamtvolumens des Gehirns in ihrer Summe gegenseitig aufheben (Giedd et al. 1997). Insgesamt sind das männliche Gehirn und seine anatomischen Strukturen im Vergleich zum weiblichen Gehirn durchschnittlich 10% größer (Reiss et al. 1996; Giedd et al. 1997). Das Volumen der **weißen Substanz** nimmt bis zum Jugendalter anteilmäßig zu (Reiss et al. 1996) und ist auf die fortschreitende Myelinisierung der Axone durch Oligodendrozyten zurückzuführen (Yakovlev u. Lecours 1967). Die **graue Substanz** unterliegt ebenfalls dynamischen Veränderungen, die schon vor der Geburt beginnen und bis zur Adoleszenz andauern (Jacobson 1991). Ihr Volumen nimmt bis zum Kindesalter zunächst zu, erreicht um das 12. Lebensjahr einen Höhepunkt und reduziert sich anschließend durch anhaltenden Zelltod von Neuronen und Gliazellen bis zum Erwachsenenalter (Giedd et al. 1997, 1999).

Gleichzeitig reduziert sich das Volumen der Basalganglien und des damit assoziierten frontalen Kortex, wobei insbesondere der Kopf des **Nucleus caudatus** betroffen ist (Thompson et al. 2000). Luna und Sweeney (2001) gehen davon aus, dass diese Veränderungen eine kritische Periode während der Reifung frontostriataler Kreisläufe darstellen. Der Nucleus caudatus ist im Gegensatz zu allen übrigen zentralnervösen Strukturen im weiblichen Gehirn überdurchschnittlich größer als im männlichen (Giedd et al. 1997). Die ersten Anzeichen eines ADHS sind meist bereits im Vorschulalter erkennbar und damit fällt der Hauptmanifestationszeitpunkt der ADHS-Symptomatik (und auch der Tic-Störungen) genau in dieses Zeitfenster der frühen Maturationsprozesse frontostriataler Strukturen. Beide Störungen zeichnen sich des Weiteren durch eine ausgeprägte Knabenlastigkeit aus, die mit den offensichtlich vorhandenen geschlechts-

spezifischen Unterschieden während der Hirnreifung in den frontostriatalen Kreisläufen assoziiert sein könnte. Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um einen korrelativen Zusammenhang, der der weiteren Überprüfung bedarf.

#### 13.4.4 Hormonelle Faktoren

Sexualhormone haben vielfältige Einflüsse auf die Entwicklung der Hirnstruktur und Hirnfunktion. Dabei können grob frühe pränatale hormonelle Einflüsse und später in der Entwicklung während der Pubertät einsetzende Einflussfaktoren unterschieden werden. Beispielsweise wird heute angenommen, dass das Y-Chromosom der männlichen Feten die Information zur Steuerung der Differenzierung der Keimdrüsenanlage kodiert. Am Ende des 3. Monats synthetisieren die Leydig-Zellen der Hoden vorübergehend **Testosteron** im männlichen Fetus. Testosteron steuert nicht nur die Differenzierung der äusseren Geschlechtsorgananlage, sondern auch die Entwicklung z. B. hypothalamischer Strukturen, die später die Ausschüttung der Sexualhormone regulieren. Nach der 12. Woche wird die Testosteronsynthese eingestellt und erst in der Pubertät wieder aufgenommen.

Testosteron scheint auch eine entscheidende modulierende Funktion auf das **dopaminerge Neurotransmittersystem** zu nehmen, das vermutlich maßgeblich an der ADHS-Ätiologie beteiligt ist. So konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Testosteron die dopaminerge Aktivität und das Neuritenwachstum im mesolimbischen System beeinflusst sowie die Entwicklung dopaminergener Neurone im frontalen Kortex modulieren kann (Taylor 1998). In einer interessanten Studie konnten King et al. (2000) ferner im hypertensiven Rattenmodell (einen Tiermodell für ADHS) aufzeigen, dass die frühe Exposition mit Androgenen (ähnlich wie bei männlichen Feten) bei gleichzeitiger genetischer Disposition für ADHS-Symptome zu einer verstärkten Entwicklung von Verhaltenssymptomen führen kann.

Bei Menschen fehlen allerdings weitestgehend Studien zum Einfluss hormoneller Faktoren auf die Gehirnentwicklung und die Prädisposition für ADHS: Während im Bereich der Aggressions-

forschung einige Studien auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Grad der Aggressivität und dem Testosteronspiegel bei Kindern mit disruptiven Störungen hingewiesen haben, ist dies für den Schweregrad der ADHS-Symptomatik so nicht nachgewiesen worden (Scerbo u. Kolko 1994). Auch fehlen Hinweise darauf, dass es unter Einnahme von **Anabolika** zu einer Exazerbation von ADHS-Symptomen kommt, wie es z. B. bei Tic-Erkrankungen beschrieben ist (Leckman u. Scahill 1990). Dies könnte darauf hinweisen, dass frühe, organisierende hormonelle Einflüsse auf die Hirnentwicklung entscheidender sein dürften als die erst in der Pubertät einsetzenden Einflussfaktoren.

#### 13.5 Implikationen für die Diagnostik

ADHS-Symptome werden in der Regel mit Hilfe von **semistrukturierten Interviews**, wie z. B. mit dem K-SADS-PL (Delmo et al. 2001) oder dem K-DIPS (Unnewehr et al. 1995) überprüft oder durch **Fragebögen** (z. B. CBCL, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen- und Familiendiagnostik 1998) bzw. **Verhaltensbögen** (z. B. Conners Rating Scales; Hudziak et al. 2005) oder DISYPS (Döpfner et al. 2000) verifiziert. Dabei werden sowohl die Eltern- als auch, wenn möglich, Lehrerbeurteilungen eingeholt.

All diese diagnostischen Instrumente fragen sowohl den Symptomkomplex der Hyperaktivität/Impulsivität als auch Unaufmerksamkeits Symptome ab. Dennoch konnte vor kurzem nachgewiesen werden, dass **objektive Daten der motorischen Aktivität** besser in der Lage waren, die Lehrereinschätzungen der Unaufmerksamkeits Symptomen zu erklären als neuropsychologische Parameter aus Aufmerksamkeitsparadigmen (Konrad et al. 2005). Konkret bedeutet dies, dass ein Kind ohne Hyperaktivität/Impulsivität in den Verhaltensbögen und Interviews möglicherweise im Bereich Unaufmerksamkeit als unauffällig eingestuft wird, obwohl neuropsychologisch erhebliche Aufmerksamkeitsdefizite vorhanden sein können. Dies beinhaltet dann die Gefahr, Mädchen mit vorherrschend unaufmerksamem Symptomatik zu übersehen.

Bezüglich der Aufmerksamkeitsprozesse sind die verwendeten Verfahren demnach nicht ausreichend sensibel und valide, d. h. Unaufmerksamkeit

ist viel schwieriger zu diagnostizieren als Hyperaktivität/Impulsivität. Um Aufmerksamkeitsdefizite festzustellen, könnten zusätzlich objektive Verfahren eingesetzt werden, die Aufmerksamkeitsprozesse gezielt untersuchen, z. B. mit der PC-gestützten **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsüberprüfung** (TAP) von Fimm u. Zimmermann (2001; s. auch Günther et al. 2005). Diese sind allerdings deutlich aufwändiger als die oben genannten Interview- und Fragebogenverfahren. Sie können jedoch dazu beitragen, dass klinisch relevante Aufmerksamkeitsdefizite auch bei Kindern ohne Hyperaktivität/Impulsivität sicher erkannt und gezielt behandelt werden können. Allerdings beinhalten sie auch die Gefahr, fälschlicherweise eine Aufmerksamkeitsstörung falsch-positiv zu diagnostizieren.

Eine andere Möglichkeit, mädchenspezifische Besonderheiten im diagnostischen Prozess besser zu berücksichtigen, liegt in der **Anpassung der Interviews und Fragebögen**. So wird z. B. angenommen, dass sich hyperaktiv-impulsives Verhalten bei Mädchen nicht so sehr in motorischer Überaktivität

äußert, sondern eher durch eine Art »Hypergesprächigkeit« oder »emotionale Hyperaktivität« (Quinn 2005). Auch Ohan und Johnston (2005) haben festgestellt, dass die angewendeten Kriterien des DSM-IV vornehmlich als »typisch männlich« eingestuft werden können. Sie haben für ADHS, oppositionelles Trotzverhalten und Störung des Sozialverhaltens sensiblere »weibliche« Items entwickelt (► Übersicht unten), die es besser ermöglichen sollen, mögliche Defizite in diesen Bereichen auch bei Mädchen zu erkennen. Die »weiblichen Modifikationen« betreffen insbesondere eine Anpassung der Kriterien für den Hyperaktivität/Impulsivität-Komplex (► Übersichten DCM-IV und ICD-10). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass bei einer Anpassung der Interviews und Fragebögen auch mehr Mädchen im Bereich der Hyperaktivität und Impulsivität auffällig wären. Ob Mädchen unter Berücksichtigung veränderter diagnostischer Kriterien tatsächlich mehr hyperaktiv-impulsive Symptome und expansive Störungen aufweisen, bedarf jedoch der empirischen Überprüfung in weiteren Forschungsarbeiten.

### **Modifikation der diagnostischen Kriterien für weibliche Patienten für ADHS, oppositionelles Trotzverhalten und Störung des Sozialverhalten (Ohan et al. 2005)**

#### **■ ADHS**

- Kichert und redet übermäßig viel.
- Schreibt Mitteilungen oder Briefchen anstatt sich auf den Unterricht zu konzentrieren.
- Redet ohne nachzudenken.
- Wechselt impulsiv oder ohne nachzudenken Freunde.
- Wechselt impulsiv die Themen in einer Unterhaltung.
- Redet und flüstert im Unterricht anstatt sich auf den Unterricht zu konzentrieren.
- Malt und kritzelt während des Unterrichts.
- Vergesslich bei sozialen Aktivitäten (z. B. Vergessen von Verabredungen).

#### **■ Oppositionelles Trotzverhalten**

- Bei Verärgerung starrt sie trotzig, rollt mit den Augen oder schüttelt den Kopf.
- Straft andere mit Verachtung, wenn sie wütend ist.

- Schreit oder weint um sich aus der Affäre zu ziehen.
- Verbittert und nachtragend.
- Verweigert oder ignoriert Regeln und Anforderungen von Erwachsenen.
- Heimtückisch und hinterhältig wenn es darum geht aus selbst verursachten Problemen heraus zu kommen.

#### **■ Störung des Sozialverhaltens**

- Erpresst oder schikaniert andere gefühlsmäßig.
- Erzählt bewusst Lügen oder verrät Geheimnisse um anderen zu Schaden oder in Verlegenheit zu bringen.
- Ist Mitglied in einer Gruppe die grausam ist zu anderen.
- Verlässt mit jemandem vom anderen Geschlecht die Schule während der Schulzeit
- Ist emotional grausam zu anderen (z. B. üble Nachrede).
- Hat hinter dem Rücken anderer Gegenstände von nicht unerheblichem Wert entwendet.

### 13.6 Implikationen für die Behandlung

#### Pharmakologische Behandlungsmaßnahmen.

Stimulanzien (z. B. **Methylphenidat**, MPH) stellen die Behandlungsmethode der ersten Wahl bei Patienten mit ADHS dar. Als Medikament zweiter Wahl kann nach dem derzeitigen Kenntnisstand **Atomoxetin** angesehen werden. Alle anderen Präparate sind Medikamente der dritten Wahl und sollten nur angewandt werden, wenn die Medikamente der ersten und zweiten Wahl nicht wirksam sind oder ausgeprägte unerwünschte Wirkungen aufweisen. Zahlreiche Studien belegen die signifikante Wirkung von Stimulanzien in der Therapie der Kernsymptome der ADHS. Die weitaus meisten Studien liegen für Methylphenidat vor, doch gibt es auch hinreichend Belege für die signifikante Wirkung von Amphetaminen und Pemo- lin und neuerdings Atomoxetin bei Kindern mit ADHS (Gerlach 2004).

Prinzipiell gibt es keine Hinweise auf geschlechtsabhängige Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit der verschiedenen Präparate zur Behandlung von ADHS. So scheinen kurzwirksame Stimulanzien (z. B. Methylphenidat, D-Amphetamin), Retardpräparate (z. B. Methylphenidat-HCl) und andere Medikamente (z. B. Atomoxetin) bei Mädchen nicht anders zu wirken als bei Jungen (Sharp et al. 1999; Stevens et al. 2005; Staller u. Faraone 2006). Auch die Dosis der Medikation scheint bei Jungen und Mädchen nicht unterschiedlich zu sein. Die absolute Dosis von Stimulanzien wird mit dem Alter höher, wohingegen jüngere Kinder höhere gewichtsbezogene Dosen (d. h. in mg pro kg Körpergewicht) erhalten. Das Geschlecht hat jedoch keinen Einfluss auf die Dosierung (Lipkin et al. 2005).

Die Untersuchungen basieren jedoch fast ausschließlich auf Daten von Kindern mit ADHS unter 12 Jahren (Seidman 2006), es gibt wenige Studien im Bereich der Adoleszenz oder des Erwachsenenalters. In der Pubertät verändert sich insbesondere bei den Mädchen der Hormonhaushalt und es liegen erste Studien aus einer Arbeitsgruppe vor, die vermuten lassen, dass junge Frauen in Abhängigkeit von ihrem Zyklus anders auf Stimulanzien (**D-Amphetamin**) reagieren (Justice u. de Wit 1999; Justice u. de Wit 2000a,b).

In einer plazebokontrollierten Studie nahmen gesunden Frauen eine Einzeldosis von 15 mg D-Amphetamin ein. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirkung des D-Amphetamins bei gesunden Frauen bei einem erhöhten Östrogen- und niedrigem Progesteronspiegel stärker ist (White et al. 2002). Daraus kann man die Vermutung ableiten, dass bei weiblichen Jugendlichen oder Erwachsenen die Wirkung der Medikation durch die hormonellen Schwankungen im Rahmen des weiblichen Zyklus beeinflusst wird. Allerdings fehlen hier noch systematische Studien mit größeren Stichproben, die dies genauer untersucht haben.

**Psychologische Behandlungsmaßnahmen.** Neben den pharmakologischen Behandlungsoptionen haben sich psychoedukative und verhaltenstherapeutische Maßnahmen, insbesondere ein Elternteraining sowie eine verhaltenstherapeutische Intervention im Kindergarten bzw. in der Schule als effektiv erwiesen. Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen des ADHS könnten hier, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Komorbiditätsraten, besonderes relevant sein. Dies sei anhand der Ergebnisse der sog. MTA-Studie erläutert (► MTA-Studie).

Ferner ist eine geschlechtsabhängige Differenzierung der Therapieziele denkbar. Schaut man sich beispielsweise in Follow-up-Studien klinischer Stichproben die Prognosen von Jugendlichen mit einem ADHS an (Consensus Statement 2002), so gibt es Risikofaktoren die bei Mädchen und Jungen unterschiedlich zu gewichten sind. So ist z. B. das Risiko in der Frühadolezenz Mutter bzw. Vater zu werden, bei ADHS insgesamt bei beiden Geschlechtern gleichermaßen erhöht, allerdings sind die sozialen Folgen für die Mädchen häufig weitaus schwerwiegender. Auch die möglicherweise mädchenspezifisch erhöhte Rate zur Entwicklung eines Substanzabusus sollte bei psychosozialen Interventionen Berücksichtigung finden, d. h. dass z. B. im Rahmen von Verhaltens- oder familientherapeutischen Interventionen andere Behandlungsziele verfolgt werden müssen.

**MTA-Studie**

Im Rahmen der Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) wurde die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsformen des ADHS bei 579 Kinder im Alter von 7–10 Jahren in sechs Zentren der USA überprüft. Die erste Gruppe erhielt eine individuell angepasste MPH-Behandlung, die zweite Gruppe eine intensive Verhaltenstherapie mit Behandlungskomponenten für die Schule, die Eltern und das Kind. In der dritten Gruppe wurde eine kombinierte Behandlung aus medikamentöser und Verhaltenstherapie durchgeführt; eine vierte Gruppe wurde einer Standardtherapie zugeordnet (medikamentöse Behandlung durch Hausärzte ohne genaue Dosisanpassung). Insgesamt stellte sich die reine Stimulanzienbehandlung als am

effektivsten heraus, allerdings variierten die Effekte für die Kombinationsbehandlung und die alleinige Verhaltenstherapie in Abhängigkeit von den komorbiden Störungen. So zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationsbehandlung von medikamentöser und Verhaltenstherapie nur für die Gruppe der Patienten, die neben der ADHS auch noch eine Störung des Sozialverhaltens aufwiesen (Jensen u. Abikoff 2000). Außerdem erwies sich die alleinige Verhaltenstherapie als besonders effektiv bei Kindern mit einer komorbiden Angststörung. Dies spricht dafür, dass bei Mädchen mit komorbiden Ängsten möglicherweise verhaltenstherapeutische Interventionen stärker als Behandlungsmethode mit oberer Priorität berücksichtigt werden sollten.

**13.7 Schlussfolgerungen**

Ziel dieses Kapitels war es, Ursachen für Prävalenzunterschiede zwischen Jungen und Mädchen mit einem ADHS zu erläutern. Die wichtigsten Befunde sollen in einem einfachen Model noch einmal zusammengefasst werden (■ Abb. 13.1).

Jungen mit einem ADHS sind eher hyperaktiv und impulsiv, wohingegen Mädchen eher unaufmerksam sind. Bei Mädchen geht das ADHS zudem häufiger mit einer affektiven Erkrankung oder einer Angststörung einher. Bei Jungen treten dahingegen eher expansive Störungen wie oppositionelles Verhalten oder eine Störung des Sozialverhaltens als komorbide Erkrankung auf. Es ist davon auszugehen, dass der Symptomkomplex des ADHS und der komorbiden Erkrankungen einander beeinflussen oder sogar verstärken. Hyperaktiv-impulsives Verhalten in Kombination mit expansiven Störungen ist auffälliger und führt eher dazu, dass der/die Betroffene früher klinisch vorgestellt wird, und eine Diagnostik oder Behandlung durchgeführt wird. Dieser Überweiserbias wird zudem noch von geschlechtsspezifischen Rollenerwartungen moduliert, d. h. identisches Störverhalten wird bei Jungen als schwerwiegender eingeschätzt als bei Mädchen. Insgesamt führt dies dazu, dass Mädchen in klinischen Gruppen deutlich un-

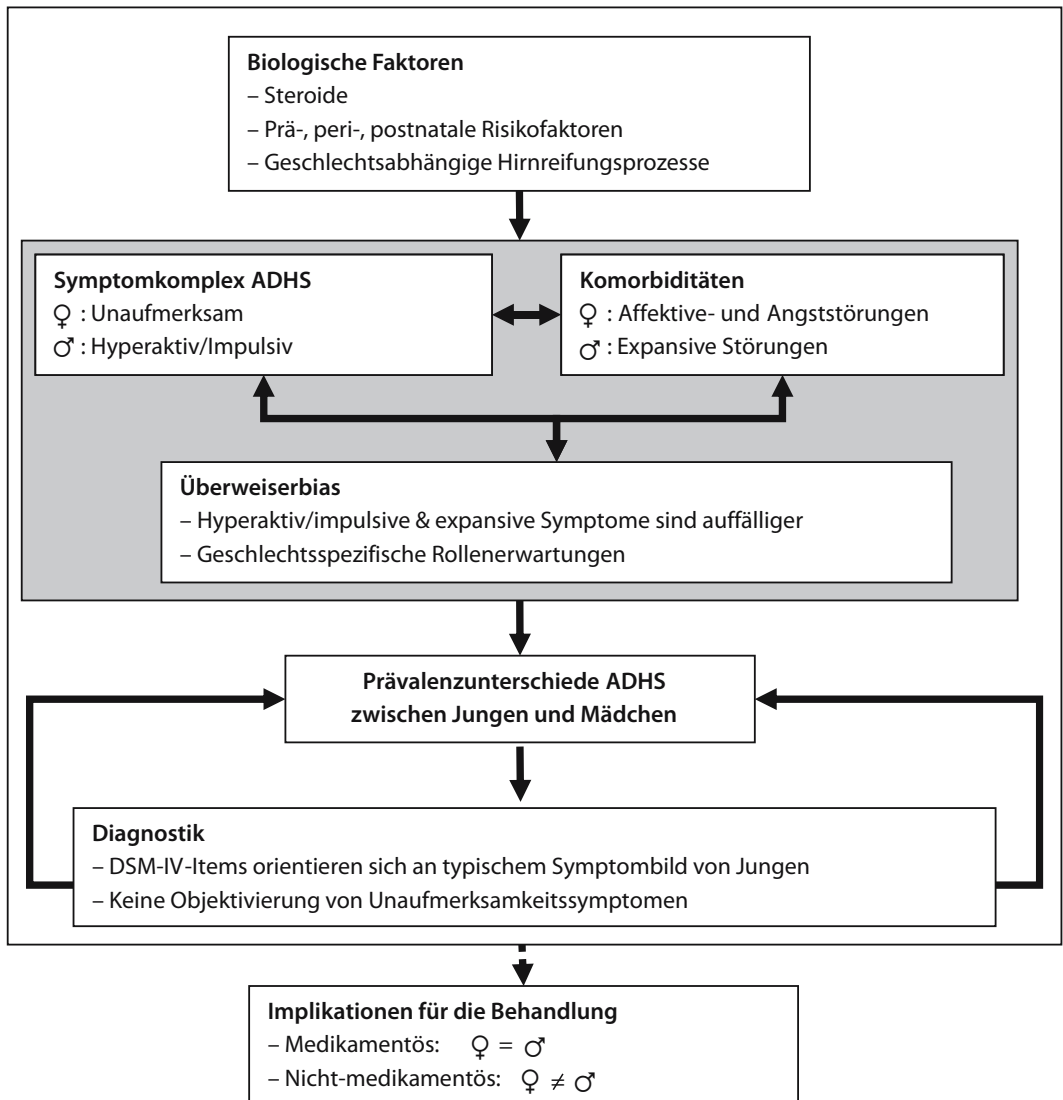
terrepräsentiert sind und das Jungen zu Mädchen Verhältnis bis zu 10:1 liegt.

Der Überweiser-Bias könnte einerseits mit einer Unterrepräsentation von Mädchen aber auch möglicherweise mit einer Überrepräsentation von Jungen assoziiert sein. Dies ist empirisch nicht eindeutig geklärt. Aktuelle Studien zeigten, dass bei adäquater Berücksichtigung des Kriteriums, dass ADHS mit Beeinträchtigungen (impairment) in der Entwicklung verbunden sein muss, die ADHS-Erkrankung insgesamt nicht überdiagnostiziert wird und die Prävalenzraten in den letzten Jahren auch relativ konstant geblieben sind. Allerdings wird gerade die durch die Symptomatik bedingte Beeinträchtigung in der Entwicklung in der klinischen Praxis häufig nicht ausreichend berücksichtigt. Auch konnte gezeigt werden, dass trotz der Zunahme der Verschreibung von Stimulanzien in den letzten 10 Jahren immer noch die Verschreibungsrate deutlich unter der Prävalenzrate liegt, dass aber zum Teil die falschen Kinder diagnostiziert und behandelt wurden (Huss 2004). Möglicherweise fallen hier insbesondere Jungen mit expansiven Verhaltensweisen in die Gruppe der falsch-positiv diagnostizierten Kinder und Jugendlichen.

Die Prävalenzunterschiede – insbesondere in den klinischen Stichproben – machen deutlich, dass bei vielen Mädchen ein ADHS nicht erkannt

wird und sie daher auch nicht behandelt werden. Dies liegt insbesondere daran, dass Aufmerksamkeitsstörungen schwieriger zu verifizieren und weniger klinisch auffällig sind als eine motorische Unruhe. Sind die Mädchen jedoch einmal diagnostiziert, dann gibt es keine Unterschiede in der medikamentösen Behandlung, weder im Bereich der Effektivität noch im Bereich der Medikamentenwahl oder deren Dosierung. Möglicherweise

werden Jungen eher einer Behandlung zugeführt, selbst wenn sie die Kriterien für ADHS nicht erfüllen. Im Bereich der nicht-medikamentösen Therapie, könnten aufgrund unterschiedlicher Komorbiditätsmuster und Prognosen hinsichtlich des längerfristigen Verlaufs bei Jungen und Mädchen mit ADHS geschlechtsspezifische Indikationen und Anpassung der Behandlungsziele sinnvoll sein.



■ Abb. 13.1. Zusammenfassung der Faktoren, die geschlechtsabhängige Prävalenzunterschiede der ADHS, beeinflussen

**Fazit**

Die ADHS war bis in die 90er-Jahre eine fast reine »Jungenkrankheit«. Aber auch heute sind die Diagnosekriterien noch eher jungentypisch. Dies bedeutet, dass diagnostische Verfahren angepasst werden müssten, um auch Mädchen mit einem ADHS sicher und rechtzeitig zu erkennen. Zwei mögliche Schritte in diese Richtung wären:

- Neuropsychologische Untersuchungen zur Validierung der Aufmerksamkeitsstörung
- Anpassung der Diagnosekriterien, so dass auch mädchentypische Verhaltensweisen

für die zugrunde liegende Pathologie sicher erkannt werden

Auch wenn das Verhältnis in nicht-klinischen Stichproben deutlich geringer ist als in klinischen Populationen, sind auch hier deutliche Prävalenzunterschiede zwischen Jungen und Mädchen festzustellen. Dies lässt sich möglicherweise auf biologische Faktoren, insbesondere auf geschlechtsabhängige Unterschiede in prä-, peri- und postnatalen Risikofaktoren und unterschiedliche Hirnreifungsprozesse, die zum Teil durch Sexualhormone moduliert werden, zurückführen.

**Literatur**

- Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LL, Hoza B, Hechtman L, Pollack S et al. (2002) Observed Classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 30:349–359
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV*, 4 ed. American Psychiatric Association, Washington DC
- Arbeitsgruppe Kinder- Jugendlichen- und Familiendiagnostik (1998) Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL 4-18), 2. Aufl.: Hogrefe Testzentrale, Göttingen
- Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M (2006) Age and gender effects in EEG coherence: III. Girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 117:243–251
- Biederman J (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry* 57:1215–1220
- Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L et al. (1996) A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of General Psychiatry* 53:437–446
- Biederman J, Faraone SV, Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer TJ et al. (1999) Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38:966–975
- Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard V, Marino T, Cole H et al. (2005) Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *American Journal of Psychiatry* 162:1083–1089
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T et al. (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *American Journal of Psychiatry* 159:36–42
- Buitelaar JK (2002) Epidemiological aspects: What have we learned over the last decade? In: Sandberg S (ed) *Hyperactivity and attention disorders of childhood*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 30–63
- Carlson CL, Tamm L, Gaub M (1997) Gender differences in children with ADHD, ODD, and co-occurring ADHD/ODD IDENTIFIED IN A SCHOOL POPULATION. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1706–1714
- Consensus Statement (2002) Consensus Statement on ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry* 11:96–98
- Cuffe SP, Moore CG, McKeown RE (2005) Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the national health interview survey. *Journal of Attention Disorders* 9:392–401
- Cukrowicz KC, Taylor J, Schatschneider C, Iacono WG (2006) Personality differences in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and controls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47:151–159
- Delmo C, Weiffenbach O, Gabriel M, Stadler C, Poustka F (2001) Diagnostisches Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), 5. ed. www.kgu.de/zpsy/kinderpsychiatrie/ksadspl.html
- Derryberry D, Rothbart M K (1997) Reactive and effortful processes in the organization of temperament. *Development and Psychopathology* 9:633–652
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1993) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10. Hans Huber, Bern
- Döpfner M, Lehmkuhl G (2000) Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 / DSM-IV, 2 ed. Hogrefe Testzentrale, Göttingen
- Durston S (2003) A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 9:184–195
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H (2001) Anatomical MRI of the develop-

- ping human brain: what have we learned? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40:1012–1020
- Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons, PH, Zametkin AJ (1997) Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1399–1406
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2:104–113
- Fimm B, Zimmermann P (2001) *Ergänzungsmanual zur Test-batterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.6 – Kinder- und Jugendlichen Normen.* Psytest, Herzogenrath
- Gaub M, Carlson CL (1997) Gender Differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36:1036–1045
- Gerlach M (2004) Pharmakologie von Methylphenidat. In Schulte-Markwort M, Warnke A (eds) *Methylphenidat*. Thieme, Stuttgart, pp. 5–13
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 2:861–863
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL (1997) Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 21:1185–1201
- Goodman R, Stevenson J (1989) A twin study of hyperactivity – II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 30:691–709
- Gualtieri CT, Hicks RE (1985) Neuropharmacology of methylphenidate and a neural substrate for childhood hyperactivity. *The Psychiatric Clinics of North America* 8:875–892
- Günther T (2005) Attentional dysfunctions and its pharmacological modulation in childhood psychiatric disorders: Evidence from Neuropsychological Studies. *Neuropsych Publishers Maastricht*
- Günther T, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K (2005) Reliabilität von Aufmerksamkeits- und verbalen Gedächtnis- Tests bei gesunden Kindern und Jugendlichen – Implikationen für die klinische Praxis. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 33:169–179
- Hebebrand J, Dempfel A, Saar K, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Kiehl H et al. (2006) A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorders in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry* 11:196–205
- Hudziak JJ, Derk, EM, Althoff RR, Rettew DC, Boomsma DI (2005) The genetic and environmental contributions to attention deficit hyperactivity disorder as measured by the Conners' Rating Scales – revised. *American Journal of Psychiatry* 162:1614–1620
- Hudziak JJ, Heath AC, Madden PF, Reich W, Bucholz KK, Slutske W et al. (1998) Latent class and factor analysis of DSM-IV ADHD: a twin study of female adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37:848–857
- Huss M (2004) Was wird aus Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung? *MMW Fortschritte der Medizin* 146:36–39
- Jacobson M (1991) *Developmental neurobiology*. Plenum Press, New York
- James A, Taylor E (1990) Sex differences in the hyperkinetic syndrome of childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 31:437–446
- Jensen PS, Abikoff H (2000) Tailoring treatments for individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and research perspectives. In Brown TE (ed) *Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents, and adults*. American Psychiatric Press, Washington, pp 637–652
- Justice AJ, de Wit H (1999) Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology* 145:67–75
- Justice AJ, de Wit H (2000a) Acute effects of d-amphetamine during the early and late follicular phases of the menstrual cycle in women. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 66:509–515
- Justice AJ, de Wit H (2000b) Acute effects of estradiol pretreatment on the response to d-amphetamine in women. *Neuroendocrinology* 71:51–59
- King JA, Barkley RA, DelvilleY, Ferris C F (2000) Early androgen treatment decreases cognitive function and catecholamine innervation in an animal model of ADHD. *Behavioral Brain Research* 107:35–43
- Klassen AF, Miller A, Fine S (2004) Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents Who Have a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 114:e541–547
- Kochanska G, Murray K, Coy KC (1997) Inhibitory control as a contributor to conscience in childhood: from toddler to early childhood. *Child Development* 68:490–507
- Konrad K, Günther T, Heinzl-Gutenbrunner M, Herpertz-Dahlmann B (2005) Clinical evaluation of subjective and objective changes in motor activity and attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind methylphenidate trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15:180–190
- Konrad K, Herpertz-Dahlmann B (2004) Neuropsychologie der Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung. In: Lautenbacher S, Gauggel S (eds) *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 387–410
- Leckman JF, Scahill L (1990) Possible exacerbation of tics by androgenic steroids. *New England Journal of Medicine* 322:1674
- Levy F, Hay DA, Bennett KS, McStephen M (2005) Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44:368–376
- Lipkin PH, Cozen MA, Thompson RE, Mostofsky, S H (2005) Stimulant dosage and age, race, and insurance type in a sample of children with attention-deficit/hyperactivity



- disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15:240–248
- Luna B, Sweeney J A (2001) Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. *Schizophrenia Bulletin* 27:443–455
- Maniadaki K, Sonuga-Barke E, Kakouros E, Karaba R (2005) Maternal emotions and self-efficacy beliefs in relation to boys and girls with AD/HD. *Child Psychiatry and Human Development* 35:245–263
- Merrell C, Tymms PB (2001) Inattention, hyperactivity and impulsiveness: their impact on academic achievement and progress. *British Journal of Educational Psychology* 71:43–56
- Ohan JL, Johnston C (2005) Gender appropriateness of symptom criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional-defiant disorder, and conduct disorder. *Child Psychiatry and Human Development* 35:359–381
- Quinn PO (2005) Treating adolescent girls and women with ADHD: gender-specific issues. *Journal of Clinical Psychology* 61:579–587
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB (1996) Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 119:1763–1774
- Rucklidge JJ, Tannock R (2002) Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43:988–1003
- Scerbo AS, Kolko DJ (1994) Salivary testosterone and cortisol in disruptive children: relationship to aggressive, hyperactive, and internalizing behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33:1174–1184
- Schlottke PF, Lauth G W (1996) Diagnostische Kriterien (DSM-IV und ICD-10). *Kindheit und Entwicklung* 2:85–89
- Seidman LJ (2006) Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*
- Sharp WS, Walter JM, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, Castellanos FX (1999) ADHD in girls: clinical comparability of a research sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38:40–47
- Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD (1990) Prevalence of reading disability in boys and girls. *Journal of the American Medical Association* 264:998–1002
- Smidt J, Heiser P, Dempfel A, Konrad K, Hemminger U, Kathöfer A et al. (2003) Formalgenetische Befunde zur ADHD. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 71:366–377
- Staller J, Faraone SV (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs* 20:107–123
- Stevens J, Harman JS, Kelleher KJ (2005) Sociodemographic and economic comparisons of children prescribed longer-acting versus short-acting stimulant medications for attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Behavioral Health Services and Research* 32:430–437
- Tanner JM (1978) *Growth at adolescence*. Blackwell, Oxford
- Taylor DC, Ounsted C (1972) The nature of gender differences explored through ontogenetic analyses of sex ratios in disease. In: Ounsted C, Taylor DC (eds) *Gender differences: Their ontogeny and significance*. Churchill Livingstone, London, pp 215–240
- Taylor E (1998) Clinical foundation of hyperactivity research. *Behavioral Brain Research* 94:11–24
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J et al. (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry* 13 (Suppl. 1):i7–i30
- Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H et al. (2003) Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry* 160:1985–1989
- Thompson CK, Fix SC, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M-M (2000) fMRI studies of agrammatic sentence comprehension before and after treatment. *Brain and Language* 74:387–391
- Unnewehr S, Schneider S, Margraf J (1995). *Kinder DIPS – Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes und Jugendalter*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Weiss G, Hechtman LT (1993) *Hyperactive children grown up. ADHD in children, adolescents, and adults*. Guilford Press, New York
- White TL, Justic AJ, de Wit H (2002) Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 73:729–741
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit / hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry* 57:1336–1346
- Yakovlev PI, Lecours A (1967) The myelogenetic cycles of regional maturation in the brain. In: Minkowski A (ed) *Regional development of the brain in early life*. Blackwell, Oxford, pp 3–65
- Yang P, Jong YJ, Chung LC, Chen CS (2004) Gender differences in a clinic-referred sample of Taiwanese attention-deficit/hyperactivity disorder children. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58:619–623

# Sind nur Frauen essgestört?

*Reinhold G. Laessle*

## **14.1 Charakteristika klinischer Essstörungen – 242**

- 14.1.1 Anorexia nervosa und Bulimia nervosa – 242
- 14.1.2 Binge-eating-Störung (BED) – 242

## **14.2 Thesen zur Geschlechtsspezifität von Essstörungen – 243**

- 14.2.1 Die Häufigkeit für klinische Essstörungen ist bei Frauen höher als bei Männern – 243
- 14.2.2 Frauen unterliegen einem höheren Schlankeitsdruck als Männer – 243
- 14.2.3 Frauen benutzen zur Gewichtsabnahme häufiger gesundheitsschädliche essensbezogene Praktiken als Männer – 244
- 14.2.4 Emotionsbezogenes Essverhalten ist bei Frauen häufiger als bei Männern – 245
- 14.2.5 Weibliche Geschlechtshormone machen Frauen besonders anfällig für Störungen bei der Nahrungsaufnahme – 245

## **Literatur – 246**



»Eine Frau kann niemals schön genug und dünn genug sein.« (*Lady Windsor, Witwe König Edward VIII. von England*)

Das Thema ist ein Dauerbrenner in Frauenzeitschriften und Wochenmagazinen, vor allem im Frühjahr. Fast ausschließlich für Frauen werden Diäten und andere Methoden propagiert, die ein schnelles und unproblematisches Erreichen der Idealfigur versprechen. Für Männer spielen diese Themen offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Auch die Auftretenshäufigkeit klinisch bedeutsamer Essstörungen wie der Magersucht oder der Bulimie scheint bei Frauen erheblich höher zu sein als bei Männern. Für Frauen gibt es möglicherweise viel mehr Verbindungen zwischen Alltagsproblemen und dem Essverhalten als für Männer, insbesondere dann, wenn Gefühle betroffen sind.

Sind deshalb nur Frauen vulnerabel für Störungen des Essverhaltens? In diesem Kapitel wird versucht, nach einer Beschreibung der wichtigsten klinischen Essstörungen der Frage aufgrund der wissenschaftlichen Literatur nachzugehen.

## 14.1 Charakteristika klinischer Essstörungen

### 14.1.1 Anorexia nervosa und Bulimia nervosa

Anorexia nervosa, auch bekannt als Pubertätsmagersucht, wird charakterisiert durch das anhaltende Streben nach Gewichtsverlust durch absichtlich herbeigeführtes Abnehmen. Dieses wird von anorektischen Patientinnen durch strikte Reduktion der Kalorienaufnahme, exzessive körperliche Aktivität sowie in einigen Fällen auch durch Erbrechen oder den Missbrauch von Abführmitteln (Laxanzien) oder Entwässerungstabletten (Diuretika) erreicht. Das äußerlich auffallendste Merkmal ist der gravierende Gewichtsverlust, der häufig 50% des Ausgangsgewichtes überschreitet und bis zur lebensbedrohlichen Unterernährung gehen kann.

Dem Wortsinn nach bedeutet Bulimia »Ochsenhunger« (von griechisch limos = Hunger; bous = Stier, Ochse) und nimmt somit Bezug auf das Hauptmerkmal der Störung, das wiederholte Auftreten von Essattacken (binge eating). Diese sind gekennzeichnet durch das rasche und hastige Herunterschlingen größerer Nahrungsmengen, das mit der subjektiven Wahrnehmung einhergeht, die Kontrolle über das eigene Essverhalten verloren zu ha-

ben. Essattacken treten meist im Geheimen auf. Um einer Gewichtszunahme vorzubeugen, werden unmittelbar nach einer Essattacke gegenregulierende Maßnahmen wie beispielsweise Erbrechen, Missbrauch von Laxanzien, Diuretika oder Appetitzügler eingesetzt (purging behaviour). Zwischen den Essattacken kann bei den Patientinnen ein ausgeprägtes, restriktives Diätverhalten beobachtet werden.

Bei der verzehrten Nahrung handelt es sich vorwiegend um sehr fetthaltige (hochkalorische), leicht essbare Nahrung, die einen relativ geringen Proteinanteil hat und keiner aufwendigen Zubereitung bedarf.

### 14.1.2 Binge-eating-Störung (BED)

Obwohl Stunkard bereits 1955 binge eating als ein hervorstechendes Essverhaltensmuster bei Übergewichtigen Patienten beschrieb, ist dieses Phänomen erst in den letzten Jahren systematisch untersucht worden. Die Charakteristika der Binge-eating-Störung nach den Forschungskriterien des DSM-IV sind in der Übersicht zusammengefasst.

Das entscheidende Abgrenzungsmerkmal zur Bulimia nervosa ist das Fehlen kurzfristiger kompensatorischer Verhaltensweisen nach dem Auftreten des Essanfalls, so dass die meisten Betroffenen als **übergewichtig** eingestuft werden müssen.

### Charakteristika der Binge-eating-Störung nach DSM-IV

#### ■ A. Wiederholte Episoden von »Fressanfällen«.

Eine Episode von »Fressanfällen« ist durch die beiden folgenden Kriterien charakterisiert:

- (1) Essen einer Nahrungsmenge in einem abgrenzbaren Zeitraum (z. B. in einem zweistündigen Zeitraum), die definitiv größer ist als die meisten Menschen in einem ähnlichen Zeitraum unter ähnlichen Umständen essen würden.
- (2) Ein Gefühl des Kontrollverlustes über das Essen während der Episode (z. B. ein Gefühl, dass man mit dem Essen nicht aufhören kann bzw. nicht kontrollieren kann, was und wieviel man isst).

#### ■ B. Die Episoden von »Fressanfällen« treten gemeinsam mit mindestens drei der folgenden Symptome auf:

- (1) wesentlich schneller essen als normal,
- (2) essen bis zu einem unangenehmen Völlegefühl,

- (3) essen großer Nahrungsmengen, wenn man sich körperlich nicht hungrig fühlt,
- (4) allein essen aus Verlegenheit über die Menge, die man isst,
- (5) Ekelgefühle gegenüber sich selbst, Depressivität oder große Schuldgefühle nach dem übermäßigen Essen

#### ■ C. Es besteht deutliches Leiden wegen der »Fressanfälle«.

#### ■ D. Die »Fressanfälle« treten im Durchschnitt an mindestens 2 Tagen in der Woche für 6 Monate auf.

#### ■ E. Die »Fressanfälle« gehen nicht mit dem regelmäßigen Einsatz von unangemessenen kompensatorischen Verhaltensweisen einher (z. B. »Purging-Verhalten«, fasten oder exzessive körperliche Betätigung) und sie treten nicht ausschließlich im Verlauf einer Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa auf.

## 14.2 Thesen zur Geschlechtsspezifität von Essstörungen

Anhand von fünf Thesen soll die Geschlechtsspezifität gestörten Essverhaltens im Hinblick auf empirische Belege untersucht werden.

### 14.2.1 Die Häufigkeit für klinische Essstörungen ist bei Frauen höher als bei Männern

Legt man die Diagnosekriterien des DSM-III zugrunde und benutzt klinische Interviews zur Diagnosesicherung, betragen die Prävalenzraten in der Allgemeinbevölkerung für die **Anorexia nervosa** je nach Studie zwischen 0,2 und 0,8%. Für die **Bulimia nervosa** berichten Fairburn und Beglin (1990) eine Prävalenzrate von 1,9%. Von den jeweils betroffenen Personen sind bei der Anorexia nervosa 95% der Fälle Frauen, bei der Bulimia nervosa 80% der Fälle.

Für die Prävalenz der **Binge-eating-Störung** in der Allgemeinbevölkerung liegen bislang keine methodisch sorgfältigen epidemiologischen Studien vor. Untersucht wurden klinische Stichproben von Personen, die an Programmen zur Gewichtsreduktion teilnehmen. Die Häufigkeit für das Vorliegen einer Binge-eating-Störung beträgt hier bis zu 29%. 60% solcher Fälle sind Frauen, 40% sind Männer (Spitzer et al. 1993).

### 14.2.2 Frauen unterliegen einem höheren Schlankeitsdruck als Männer

Dies soll in drei Bereichen aufgezeigt werden:

**Fotomodelle.** Die in der Werbung auftretenden weiblichen Fotomodelle sind erheblich schlanker als ihre männlichen Kollegen. Fotomodelle oder Schönheitsköniginnen, die für viele Frauen den Vergleichsstandard schlechthin darstellen, sind deutlich schlanker als der Durchschnitt. Dies legt eine

Untersuchung von Garner et al. (1980) nahe, die die Körperformen und den Gewichtsstatus von Teilnehmerinnen von Schönheitswettbewerben analysiert haben. Das Körpergewicht der Modelle betrug nur 82% des Gewichts der amerikanischen Durchschnittsfrau. Die Körperformen waren charakterisiert durch schmale Hüften und kleine Brüste.

Die in der Werbung für Männermode dargestellten Fotomodelle sind dagegen in der Regel zwar schlank, jedoch in Gewicht und Figur weit mehr dem Durchschnitt angenähert als dies bei Frauen der Fall ist.

**Attraktivität und Selbstwertgefühl.** Attraktivität und Selbstwertgefühl von Frauen erheblich stärker von Figur und Gewicht bestimmt als bei Männern, bei denen es diesbezüglich mehr auf Geld, Intelligenz und Macht ankommt. Frauen werden vor allem aufgrund äußerlich sichtbarer Merkmale als attraktiv und begehrenswert beurteilt. Ein positives Selbstwertgefühl hängt deshalb in hohem Ausmaß von einer schlanken Figur und einem möglichst niedrigen Körpergewicht ab. Für viele Frauen gehören der Gang auf die Waage und der kritische Blick in den Spiegel zu den wichtigsten Selbstprüfungen, denen sie sich täglich unterziehen und ihre Befindlichkeit weitgehend vom Ergebnis abhängig machen. Empirische Untersuchungen zeigen, dass diese Zusammenhänge bereits bei jungen Mädchen beobachtet werden können.

Wichstrom (1995) untersuchte eine repräsentative Stichprobe von 11.315 Jugendlichen in Norwegen und fand signifikante geschlechtsspezifische Assoziationen zwischen Selbstwertgefühl und der Wahrnehmung von Figur und Gewicht. Ein niedrigeres Selbstwertgefühl in Abhängigkeit vom Körpergewicht nur bei Mädchen stellten auch Hill und Pallin (1998) fest.

Bei der Beurteilung von Männern spielen körperbetonende Merkmale zwar auch eine Rolle, sind jedoch weit weniger bedeutsam für Selbstwertgefühl und Anziehungskraft. Männer werden als attraktiv eingeschätzt, wenn sie reich und intelligent sind und darüber hinaus noch über Macht und Einfluss verfügen.

**Karrierechance.** Frauen machen beruflich eher Karriere, wenn sie äußerlich attraktiv, d. schlank

sind und eine gute Figur haben. Frauen, die bis in Führungspositionen aufgestiegen sind, zeichnen sich nicht nur durch fachliche Kompetenz aus, sondern häufig auch durch gutes Aussehen in Gestalt einer schlanken Figur. Empirische Untersuchungen zeigen, dass übergewichtige Frauen bei Bewerbungsgesprächen eher abgelehnt werden als normalgewichtige oder schlanke Bewerberinnen. (Roe u. Eickwort 1976; Puhl u. Brownell 2001). Der Weg in eine Chefetage ist für viele Frauen deshalb mit Diäten gepflastert. Empirisch belegt ist, dass Frauen, die in hohem Ausmaß gezieltes Essverhalten praktizieren, ein höheres Bildungsniveau und bessere berufliche Positionen aufweisen als spontane Esser (Dewberry u. Ussher 1994). Als Paradebeispiel für diese Argumentation kann die amerikanische Außenministerin Condolezza Rice angeführt werden, die nicht nur fast schon anorektisch anmutet, sondern ihre täglichen Maßnahmen zur Gewichtskontrolle in einer Talkshow auch noch öffentlich präsentierte.

Um als Mann Karriere machen zu können, ist eine gute Figur keine notwendige Bedingung. Fachliche und intellektuelle Kompetenz, sowie soziale Fertigkeiten sind ausschlaggebend für den beruflichen Aufstieg. Häufig scheint Übergewicht den erfolgreichen Topmanager sogar auszuzeichnen.

### 14.2.3 Frauen benutzen zur Gewichtsabnahme häufiger gesundheits-schädliche essensbezogene Praktiken als Männer

Um Gewicht zu reduzieren, eignen sich neben Diät und körperlicher Aktivität kurzfristig auch andere Maßnahmen, die jedoch langfristig negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben können. Solche gesundheitsschädlichen Maßnahmen, wie z. B. der Missbrauch von Diuretika, Laxanzien, Appetitzüglern oder das Erbrechen nach einer Mahlzeit werden von vielen Patientinnen mit einer klinischen Essstörung regelmäßig durchgeführt. Empirische Studien belegen, dass gesundheitsschädliche Praktiken zur Gewichtsreduktion auch bei Frauen ohne die Diagnose einer klinischen Essstörung sehr viel häufiger vorkommen als bei Männern.

■ **Tab. 14.1.** Prozentualer Anteil von Personen, die innerhalb des letzten Jahres mindestens einmal wöchentlich die aufgeführten Maßnahmen zur Gewichtsreduktion verwendet haben. Alle Unterschiede sind bei sehr hoher Effektstärke signifikant

	Prozentanteil (Frauen versus Männer)
Diuretika	3,4 versus 1,2
Laxanzien	6,9 versus 1,2
Appetitzügler	6,0 versus 2,5
Erbrechen	1,3 versus 0,9

Westenhöfer (1992) untersuchte eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe von 884 Männern und 954 Frauen. Verglichen wurde, wie viele Frauen und wie viele Männer Maßnahmen zur Gewichtsreduktion praktiziert haben (■ Tab. 14.1) (jeweils Frauen versus Männer)

Ergebnisse an 943 Männern und Frauen aus dem angloamerikanischen Raum bestätigen die aus Deutschland stammenden Daten (Neumark-Sztainer et al. 1999).

#### 14.2.4 Emotionsbezogenes Essverhalten ist bei Frauen häufiger als bei Männern

Nahrungsaufnahme kann als Mittel zur Emotionsregulation eingesetzt werden. Insbesondere negative Emotionen können durch Essverhalten vermindert werden. Die Neigung, Stress durch Essen zu bewältigen, wird in der Kindheit erlernt und kann mit Übergewicht in Zusammenhang stehen (Kaplan u. Kaplan 1957; Bruch 1973). Bei Männern und Frauen empirisch untersucht wurden negative Emotionen wie Angst, Ärger, depressive Stimmung oder Langeweile. In naturalistischen Studien von Leon und Chamberlain (1973), Buchanan (1973) und Hoiberg et al. (1980) zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen negativen Emotionen und Essverhalten, die bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt waren als bei Männern. Das Binge-eating-Syndrom wird fast ausschließlich von Frauen als Reaktion auf

Angstgefühle, depressive Stimmung oder Frustration angegeben (Marcus et al. 1985; Loro u. Orleans 1981).

Laborstudien mit experimenteller Emotionsinduktion bestätigen die korrelativen Ergebnisse (Robinson et al. 1980; Pine 1985). Die Geschlechtsunterschiede im emotionsbedingten Essverhalten traten vor allem dann besonders deutlich auf, wenn Süßspeisen (z. B. Schokolade oder Eiscreme) als Nahrungsmittel zur Affektregulation angeboten wurden (Ganley 1989).

#### 14.2.5 Weibliche Geschlechtshormone machen Frauen besonders anfällig für Störungen bei der Nahrungsaufnahme

Es ist lange bekannt, dass weibliche gonadale Steroidhormone sowohl die Nahrungsaufnahme als auch den Energiestoffwechsel beeinflussen (Wade u. Schneider 1992). Veränderungen des Energiestoffwechsels (z. B. erniedrigter Ruheumsatz) können zu unerwünschter Gewichtszunahme führen, wenn nicht gegensteuernde Maßnahmen bei der Nahrungsaufnahme ergriffen werden.

Zwei neuere tierexperimentelle Arbeiten liefern empirische Belege für den Zusammenhang zwischen Östradiol und Metabolismus. Ferrer-Lorente et al. (2005) konnten bei Ratten durch Östradiolgabe eine signifikante Absenkung des Kalorienverbrauchs auslösen. Benutzt man die Akkumulation von Fettgewebe als Indikator für die Erniedrigung des Energieverbrauchs, so konnten Toth et al. (2001) zeigen, dass bei Ratten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Östradiol und Fettgewebe besteht.

Auch Humanstudien sprechen für unsere These. Nagata et al (2005) untersuchten 324 postmenopausale Frauen und fanden eine signifikante positive Korrelation zwischen Östradiolspiegeln und der Fettaufnahme. Östradiol hängt nicht nur mit Aspekten der Nahrungsaufnahme, sondern auch direkt mit klinisch relevanten Essstörungssymptomen zusammen. Dafür sprechen die Daten von Klump et al. (2005) die in zwei unabhängigen Stichproben von jeweils 24 bzw. 25 Frauen signifikante positive Korrelationen zwischen Östradiol

in der Follikelphase und Fragebogenskalen zur Erfassung anorektischer und bulimisches Symptome fanden.

Der Effekt des Östradiols wird vermutlich vermittelt durch die Interaktion des Steroidhormons mit Peptiden, die direkten Einfluss auf die Steuerung der Nahrungsaufnahme haben. Stimulierende Effekte auf das Essverhalten haben **Galanin** ( GAL) und **Neuropeptid Y** (NPY). Die zentrale Aktivität beider Peptide ist in hohem Ausmaß von der Östradiolsekretion abhängig. Dies ist tierexperimentell belegt durch Leibowitz et al. (1998) , die Östradiolkonzentrationen im Serum, Neuropeptid Y. und Galanin in verschiedenen Hirnregionen und die Nahrungsaufnahme sowie die Nahrungspräferenz während des Zyklus bei weiblichen Ratten gemessen haben. Hohe Östradiolkonzentrationen vor der Ovulation waren verbunden mit hoher Peptidaktivität für Galanin und Neuropeptid Y, die wiederum zu erhöhter Nahrungsaufnahme und einer Präferenz für fettreiche Nahrung führte.

Auf Frauen übertragen hieße dies, dass durch die Hormonausschüttung während des weiblichen Zyklus kurzfristig ein Essverhalten gefördert wird, das langfristig zu Übergewicht führen würde, wenn nicht Maßnahmen zur Gewichtskontrolle ergriffen werden. Diese Maßnahmen (z. B. gezieltes Essverhalten, Erbrechen, exzessives körperliches Training) können dann den Weg in eine klinische Essstörung bahnen.

Für Männer gelten diese Zusammenhänge nicht, da die in höheren Konzentrationen als bei Frauen vorhandene Androgene (z. B. Testosteron) keine derartigen Wirkungen auf das Essverhalten aufweisen.

#### Fazit

Für alle fünf Thesen finden sich stichhaltige empirische Belege zur Erklärung von Geschlechtsunterschieden im Hinblick auf gestörtes Essverhalten. Männer könnten jedoch in Zukunft anfälliger für solche Störungen werden, da der Schlankheitsdruck auf Männer wächst und vor allem emotionsinduzierte Störungen des Essverhaltens zunehmend auch Männer betreffen können (Edman et al. 2005).

## Literatur

- Bruch H (1973) Obesity, anorexia nervosa, and the person within. Basic Books, New York
- Buchanan JR (1973) Five year psychoanalytic study of obesity. *Am J Psychoanal* 33:30–41
- Dewberry C, Ussher JM (1994) Restraint and perception of body weight among British adults. *J Soc Psychol* 134:609–619
- Edman JL, Yates A, Aruguete MS, DeBord KA (2005) Negative emotion and disorderes eating among obese college students. *Eat Behav* 6:308–317
- Fairburn CG, Beglin SJ (1990) The assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord* 16:363–370
- Ferrer-lorente R, Garcia-Pelaez B, Gomez-Olles S, Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Alemany M (2005) Effects of oral esterone on rat balance. *Steroids* 70:667–672
- Ganley RM (1989) Emotion and eating in obesity: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 8:343–361
- Garner DM, Garfinkel PE, Schwartz DE, Thompson M (1980) Cultural expectations of thinness in women. *Psychol Reports* 47:483–491
- Hill AJ, Pallin V (1998) Dietary awareness and low self-worth: related issues in 8-year-old girls. *Int J Eat Disord* 24:405–413
- Hoiberg A, Berard SP, Watten RH (1980) Correlates of obesity. *J Clin Psychol* 36:983–991
- Kaplan HI, Kaplan W (1957) The psychosomatic concept of obesity. *J Nerv Ment Dis* 125:181–201
- Klump LK, Gobrogge KL, Perkins PS, Thorne D, Sisk CL, Breedlove SM (2005) Preliminary evidence that gonadal hormones organize and activate disordered eating. *Psychol Med* 36:539–546
- Leibowitz SF, Akabayashi A, Alexander JT, Wang J (1998) Gonadal steroids and hypothalamic galanin and neuropeptide Y: Role in eating behaviour and body weight control in female rats. *Endocrinology* 139:1771–1780
- Leon GR, Chamberlain K (1973) Emotional arousal, eating patterns and body image as differential factors associated with varying success in maintaining a weight loss. *J Consult Clin Psychol.* 40:474–480
- Loro AD Jr, Orleans CS (1981) Binge eating in obesity: preliminary findings and guidelines for behavioural analysis and treatment. *Addict. Behav* 6:155–166
- Marcus MD, Wing RR, Lamparski DM (1985) Binge eating and dietary restraint in obese patients. *Addict Behav* 10:163–168
- Nagata C, Nagao Y, Shibuya C, Kashi Y, Shimizu H (2005) Fat intake is associated with serum estrogen and androgen concentrations in postmenstrual Japanese women. *J Nutr* 135:2862–2865
- Neumark-Sztainer D, Sherwood NE, French SA, Jeffery RW (1999) Weight control behaviour among adult men and women: cause for concern? *Obes Res* 7:179–188
- Pine CJ (1985) Anxiety and eating behaviour in obese and nonobese American Indians and white Americans. *J Pers Soc Psychol* 49:774–780

## Literatur

- Puhl R, Brownell KD (2001) Bias, discrimination and obesity. *Obes Res* 9:788–805
- Robinson RG, Folstein MF, Simonson M, McHugh PR (1980) Differential anti-anxiety response to caloric intake between normal and obese subjects. *Psychosom Med* 42:415–427
- Roe DA, Eickwort KR (1976) Relationship between obesity and associated health factors with unemployment among low income women. *J Am Med Womens Assoc* 31:193–204
- Spitzer, RL, Devlin M, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus M, Stunkard AJ, Wadden T, Yanovski S, Agras WS, Mitchell J, Nonas C (1993) Binge eating disorder: Its further validation in a multisided study. *Int J Eat Disord* 13:137–153
- Toth MJ, Poehlman ET, Matthews DE, Tcherno A, MacCoss MJ (2000) Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:496–501
- Wade GN, Schneider JG (1992) Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev* 16:235–272
- Westenhöfer J (1992) *Gezügelt Essen und Störbarkeit des Eßverhaltens*. Hogrefe, Göttingen
- Wichstrom L (1995) Social, psychological and physical correlates of eating problems. A study of the general adolescent population in Norway. *Psychol Med* 25:567–579



# Multiple Sklerose – eine neuro-immunendokrine Erkrankung

*Norbert Sommer*

- 15.1 Einführung – 250
- 15.2 Verlauf – 250
- 15.3 Symptomatik – 251
- 15.4 Diagnostik – 253
- 15.5 Prognose – 253
- 15.6 Therapie – 254
- 15.7 Pathogenese – 255
  - 15.7.1 Genetik – 255
  - 15.7.2 Umweltfaktoren – 256
  - 15.7.3 Immunologie und histopathologische Heterogenität – 257
  - 15.7.4 Entzündung im Zentralnervensystem – nur Zerstörung oder auch Protektion? – 258
  - 15.7.5 Stress und Glukokortikoidstoffwechsel – 259
- 15.8 Geschlechtsspezifische Aspekte der Multiplen Sklerose – 260
  - 15.8.1 Schwangerschaft und Multiple Sklerose – 262
  - 15.8.2 Therapeutische Ansätze – 263
  - 15.8.3 Geschlechtsspezifische Symptome und deren Therapie – 264
  - 15.8.4 Weitere geschlechtsspezifische Aspekte – 264
- Literatur – 266



»Wir dürfen jedenfalls die praktische Folgerung daraus ziehen, dass wir uns da für berechtigt halten, die Schwangerschaft zu vermeiden, wo eine multiple Sklerose schon vorliegt. ... Ist das Leiden während einer Gravidität entstanden, oder hat es sich während einer solchen verschlimmert, so wird man die Möglichkeit eines artifizialen Aborts bzw. die Sterilisation denken müssen.«

*(R. Beck 1913)*

»Die Beobachtung, daß etwa bei 20% unserer Patientinnen die ersten Zeichen ihrer Multiplen Sklerose sich während oder nach ihrer Schwangerschaft entwickelt hatten, entspricht den in der Literatur niedergelegten Zahlen.«

*(K. Kulig 1956)*

»Insgesamt jedoch – so haben Untersuchungen gezeigt – haben Schwangerschaften und Entbindungen keinen ungünstigen Einfluss auf den Gesamtverlauf der MS. Nach neuesten Studien soll eine Schwangerschaft nach Ausbruch der MS den Verlauf sogar günstig beeinflussen.«

*(U. Schäfer u. S. Poser 2002)*


## 15.1 Einführung

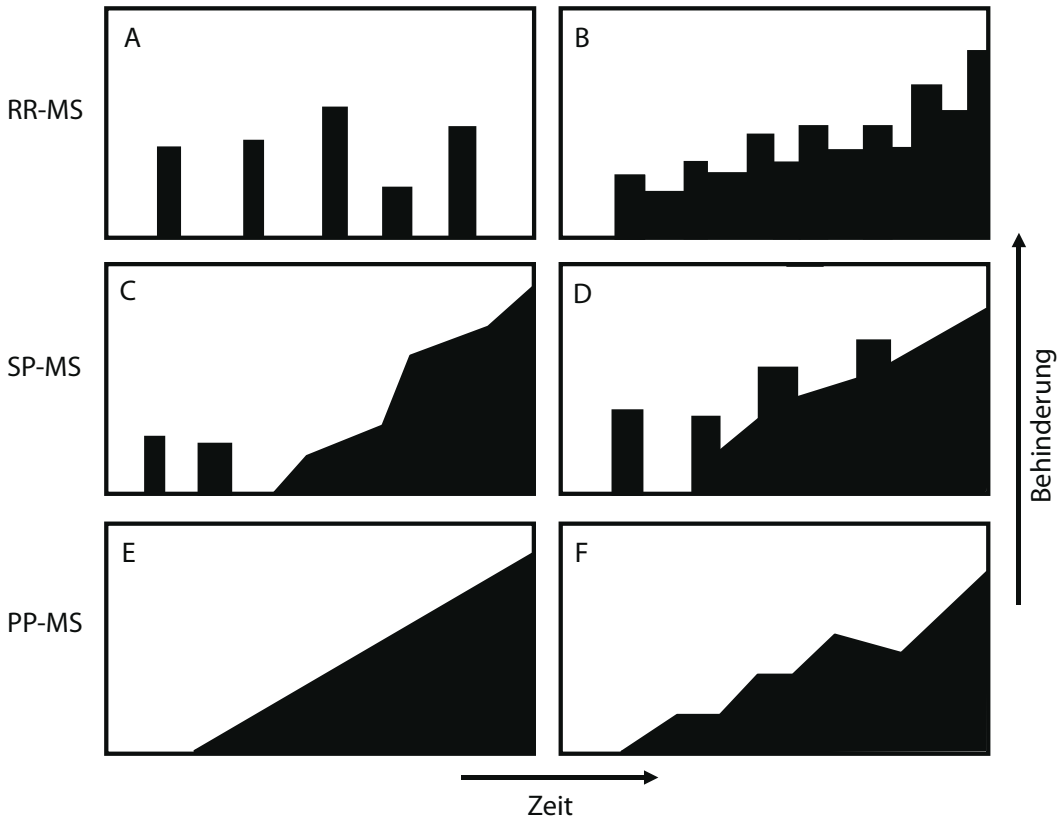
Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), betrifft also Gehirn und Rückenmark, wobei heute eine autoimmun-Ätiologie allgemein angenommen wird. Sie ist die häufigste Entmarkungserkrankung des ZNS in Nordeuropa und Nordamerika (Prävalenz 1:1000) und die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu bleibender Behinderung führt.

Geschlechtsspezifische Elemente lassen sich bei der MS auf mehreren Ebenen nachweisen. Die Erkrankung ist bei Frauen etwa doppelt so häufig als bei Männern, wie dies für viele Autoimmunerkrankungen typisch ist, ohne dass eine genaue Ursache dafür bekannt wäre. Außerdem wird der Verlauf einer MS durch eine Schwangerschaft beeinflusst, was einen hormonellen Einfluss sehr wahrscheinlich macht. Schließlich haben bestimmte Krankheitssymptome und -folgen bei Frauen und Männern unterschiedliche Auswirkungen, was zu Unterschieden in Wahrnehmung, Diagnosestellung und Lösungsansätzen führt. Diese geschlechtsspezifischen Aspekte werden hier im Kontext einer allgemeinen Übersicht über die MS dargestellt.

## 15.2 Verlauf

Der Erkrankungsverlauf kann schubförmig oder chronisch-progredient, also mit schleichender neurologischer Verschlechterung einhergehen. Ein Erkrankungsschub ist eine neurologische Symptomatik, die über Tage bis wenige Wochen zunimmt und sich dann wiederum über einige Wochen langsam zurückbildet. Die formale Definition des Schubes beinhaltet, dass die Symptome mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von mindestens 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (sog. Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Bei den meisten Patienten (etwa 80%) beginnt die Erkrankung schubförmig, wobei sich anfangs die neurologischen Ausfälle oft vollständig zurückbilden. Im weiteren Verlauf sind die Remissionen häufig inkomplett. Der schubförmige Verlauf kann in eine chronisch-progrediente, also schleichende Verschlechterung übergehen (sekundär-progredient). Bei den restlichen Patienten verläuft die Erkrankung von Beginn an progredient (primär-progredient). Eine Einteilung der verschiedenen Verlaufsformen zeigt  Abb. 15.1.



■ **Abb. 15.1.** Verlaufstypen der Multiplen Sklerose. Bei etwa 80% der Patienten beginnt die Erkrankung schubförmig (RR-MS, relapsierend-remittierende MS) mit kompletten (A) oder inkompletten (B) Remissionen. In etwa 50% der Fälle ist der schubförmige Verlauf nach 10 Jahren in einen sekundär-progredienten (SP-MS) Verlauf ohne (C) oder mit weiteren Schüben (D) übergegangen. Bei etwa 15% der Patienten be-

steht von Anfang an eine schleichende Verschlechterung, also eine primär-progrediente MS (PP-MS) (E), bei der stabile Phasen und zeitweise leichte Verbesserungen (F) durchaus vorkommen können. Kommt es in seltenen Fällen bei einer PP-MS im späteren Verlauf erst zu einzelnen Schüben spricht man von einer relapsierend-progredienten MS (hier nicht dargestellt)

### 15.3 Symptomatik

Die Symptomatik der MS ist äußerst vielfältig, da praktisch jede Region des ZNS vom Krankheitsprozess betroffen sein kann. Besonders häufig sind Sehstörungen (z. B. bei einer isolierten Sehnerventzündung), Sensibilitätsstörungen, Paresen (Lähmungen), Koordinationsstörungen (z.B. bei Beteiligung des Kleinhirns), Blasen- und Sexualfunktionsstörungen (v. a. bei Rückenmarksbeteiligung). Häufige und typische Symptome sind in ■ Tab. 15.1 zusammengefasst (Poser et al. 1979).

Neben diesen, meist fokal gut lokalisierbaren Symptomen, kann es bei einer MS auch zu weniger spezifischen zerebralen Symptomen wie Depression, Abgeschlagenheit (sog. Fatigue) und kognitiven Störungen kommen (■ Tab. 15.2).

**Depression.** Eine Depression tritt bei MS-Patienten dreimal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 50% der MS-Patienten (Siegert u. Abernethy 2005; Haupts 2005). Auch wenn die Ursache der Depression bei MS-Kranken multifaktoriell ist, gibt es

■ Tab. 15.1. Häufige und typische (dabei nicht notwendigerweise häufige) Symptome der Multiplen Sklerose

Symptom	Als Erstmanifestation	Im Verlauf
Störungen der Sehkraft und der Augenbewegungen	100%	49%
Lähmungen	43%	88%
Gefühlsstörungen	41%	87%
Störungen der Bewegungskoordination	23%	82%
Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion	10%	63%

■ Tab. 15.2. Weitere typische Manifestationen der Multiplen Sklerose im Vergleich zur übrigen Bevölkerung

Symptom	Bei MS-Patienten im Erkrankungsverlauf	In der übrigen Bevölkerung
Trigeminusneuralgie	1–2%	0,01–0,02%
Epilepsie	3–5%	0,7%
Fatigue	75–90%	3–30%
Depression	40–60%	10–20%

15

doch Hinweise, dass der Erkrankungsprozess im Gehirn eine wichtige Rolle spielt und die Depression nicht einfach als adäquate Reaktion auf die körperliche Erkrankung zu erklären ist («Wenn ich MS hätte, wäre ich auch niedergeschlagen.«). So sind Depressionen bei MS-Patienten häufiger als bei Patienten mit anderen schweren neurologischen Erkrankungen, z. B. Rückenmarkserkrankungen oder Motoneuronerkrankungen. MS-Patienten mit vorwiegender Gehirnbeteiligung scheinen häufiger depressiv zu sein als solche mit überwiegend spinaler Symptomatik. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit vorwiegend kortikalen Läsionen besonders gefährdet sind, eine Depression zu erleiden (Zarei 2006). Eine erhöhte Suizidrate wurde ebenfalls für MS-Patienten berichtet, wobei vor allem Männer unter 30 Jahren gefährdet waren (► Kap. 19). Das Suizidrisiko war innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung am größten, korrelierte also nicht mit dem Ausmaß der körperlichen Behinderung (Stenager et al. 1992).

**Fatigue.** Von einer Depression abzugrenzen ist die sog. Fatigue-Symptomatik. Diese abnorme Ermüdbarkeit bei leichten körperlichen Belastungen tritt

bei 75–90% der MS-Patienten auf, ist für 50–60% das schlimmste Symptom der MS und wahrscheinlich das Symptom, das am häufigsten zur vorzeitigen Berentung führt. Die Patienten berichten, dass sie das Gefühl haben, »tonnenschwere Sandsäcke an Armen und Beinen zu tragen«, oder dass sie auch nach einer Ruhepause »genauso müde wie zuvor« sind. Wie bei der Depression, ist auch die Ätiologie der Fatigue bei der MS nicht im Detail bekannt. Ein Zusammenhang mit Änderungen der Kortex-Erregbarkeit, Nachweis einer Hirnatrophie oder mit erhöhten Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Werten wurden berichtet (Flachenecker et al. 2004). Es besteht keine Assoziation der Fatigue-Symptomatik mit Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder der Lokalisation von zerebralen Läsionen und lediglich eine schwache Assoziation mit dem Auftreten einer Depression, dem Ausmaß der neurologischen Ausfälle oder dem MS-Verlaufstyp.

**Kognitive Störungen.** Kognitive Störungen, in der Regel als allgemeine Verlangsamung der Informationsverarbeitung, treten bei der MS nicht selten auf (65%), sind aber in der Regel nicht schwer ausgeprägt. Nur wenige MS-Patienten erleiden eine

ausgeprägte Demenz. Bei kognitiven Störungen, wie auch bei Aspekten der Krankheitsverarbeitung scheinen Geschlechtsunterschiede zu bestehen, die weiter unten im Kapitel ausgeführt sind.

## 15.4 Diagnostik

Die Diagnose der Multiplen Sklerose ist zunächst klinisch und stützt sich auf den Nachweis von **zeitlich und räumlich** disseminierten ZNS-Läsionen. Beispielsweise könnte ein typischer Patient eine Sehnerventzündung erleiden und dann nach Monaten bis Jahren einen zweiten Schub mit Schwäche und Sensibilitätsstörungen der Beine aufweisen. In diesem Fall wären die Diagnosekriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination im Sinne einer MS bereits ohne weitere apparative Zusatzuntersuchung erfüllt (vorausgesetzt relevante Differenzialdiagnosen würden ausgeschlossen).

### Diagnostik der Multiplen Sklerose

- Kernspintomographie: Nachweis disseminierter Läsionen in Gehirn und Rückenmark
- Liquoruntersuchung: Nachweis von Entzündungsparametern, insbesondere sog. oligoklonaler Banden
- Neurophysiologische Untersuchungen, vor allem evozierte Potenziale mit Nachweis einer Leitungsverzögerung zentraler Nervenbahnen

Die in der Übersicht aufgeführten Untersuchungen bringen mit hoher Sensitivität (MRT und Liquor jeweils >90%) MS-typische Befunde zutage, die allerdings nicht an sich spezifisch für eine MS sind. So können bei verschiedenen infektiösen, entzündlichen, vaskulären oder tumorösen Erkrankungen zumindest gelegentlich ähnliche klinische, MRT- oder Liquorbefunde nachgewiesen werden. In Einzelfällen können dann invasivere diagnostische Maßnahmen, bis hin zur Hirngewebsbiopsie, notwendig sein.

Von Bedeutung für die praktische klinische Tätigkeit ist, dass 2001 neue Diagnosekriterien erarbeitet wurden, die 2005 aktualisiert und verein-

facht wurden (sog. **McDonald-Kriterien**, nach dem britischen MS-Forscher und Leiter der Arbeitsgruppe von 2001). Diese Kriterien nehmen wesentliche Punkte älterer Diagnoseklassifikationen auf, ergänzen diese aber durch Zuhilfenahme der heute weithin verfügbaren Kernspintomographie. Konkret besagen die McDonald-Kriterien, dass mit Hilfe genau definierter kernspintomographischer Befunde (Anzahl, Lokalisation, Art und zeitliches Auftreten der Läsionen) eine zeitliche und räumliche Dissemination von Läsionen und damit eine MS bereits früh (Minimum 30 Tage) nach einem ersten klinischen Schub festgestellt werden kann. Eine solch frühe Diagnosestellung wäre noch vor 15–20 Jahren für die meisten Neurologen überflüssig oder sogar verpönt gewesen (»der Patient wird beunruhigt, ohne dass ich etwas für ihn tun kann«). Heute wird in Anbetracht der ständig steigenden Zahl an Therapiemöglichkeiten (s. unten) eine frühzeitige Diagnosestellung und gegebenenfalls ein früher Therapiebeginn als Standard betrachtet.

## 15.5 Prognose

Ein wesentliches Charakteristikum der MS ist die **große Variabilität der Symptome und des Verlaufes**. Dies führt zu der, oft als bedrohlich empfundenen, fehlenden Vorhersagbarkeit der Erkrankung. Daten aus Zeiten vor Einführung der Immuntherapien zeigen, dass ein MS-Patient im Prinzip keine wesentlich reduzierte Lebenserwartung hat, aber nach etwa 15 Jahren mit einer dauerhaften **Beeinträchtigung seiner Gehfähigkeit** rechnen muss. Allerdings ist die Streubreite sehr groß und gute und schlechte Ausnahmen sind nicht selten. Ein Teil der MS-Patienten (weniger als 5%) erleiden einen sehr schweren Verlauf und versterben innerhalb weniger Jahre an Komplikationen der neurologischen Behinderung. Andererseits existiert ein signifikanter Anteil von Patienten (15–20%) mit gutartigem Verlauf, die über mehrere Jahrzehnte keine nennenswerte Beeinträchtigung ihrer neurologischen Funktionen und ihrer Berufstätigkeit hinnehmen müssen.

**Prognoseparameter.** Gute Prognoseparameter existieren nicht. Patienten mit rein sensiblen Symptomen oder Sehstörungen haben eher eine bes-

sere Prognose im Vergleich zu Patienten mit multifokaler Erstmanifestation, Kleinhirnsymptomen, oder motorischen Ausfällen. Für eine längerfristig eher gute Prognose spricht auch ein großer zeitlicher Abstand zwischen den ersten Schüben, ein gutartiger Verlauf innerhalb der ersten 5 Jahre und eine geringe Läsionslast in der MRT. Die neuen Therapien werden zweifelsohne eine grundsätzliche Verbesserung der Prognose und damit eine Änderung der öffentlichen Wahrnehmung dieser Erkrankung bringen.

## 15.6 Therapie

Regelmäßig überarbeitete Grundsätze der MS-Therapie sind über die Leitseiten der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft ([www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)) frei zugänglich. Die Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert, was insbesondere auf die Einführung von nachgewiesenermaßen wirksamen Langzeitimmuntherapien zurückzuführen ist. Als Therapien der ersten Wahl werden **Interferon-β** und

**Glatirameracetat** zur Reduktion der Schubrate und **Mitoxantron** zur Stabilisierung einer raschen Progredienz erfolgreich eingesetzt. Für sehr aktive MS-Fälle wurde im Jahr 2006 das hochwirksame **Natalizumab** zugelassen, dessen Handhabung aber zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen MS-Zentren vorbehalten ist. Es sei betont, dass sich eine sehr große Zahl neuer Immuntherapien bereits in der klinischen Prüfung befindet und es zu erwarten ist, dass ständig neue Therapien auf den Markt kommen werden. ■ Tab. 15.3 zeigt die in Deutschland zugelassenen Langzeitimmuntherapien für die Multiple Sklerose.

Neben den Langzeitimmuntherapien, die versuchen, den zugrunde liegenden Krankheitsprozess einzudämmen, stehen eine Reihe anderer Therapien in bestimmten Krankheitssituationen zur Verfügung. Akute Krankheitsschübe werden mit hochdosierten **Kortikosteroidinfusionen** behandelt, um eine schnellere und komplettere Rückbildung zu erreichen. Bei schweren Schüben steht zusätzlich die **Plasmapherese** zur Verfügung. Dies ist ein Verfahren, bei dem Blutplasma des Patienten abgefiltert und durch eiweiß- und elektrolythaltige Lösungen ersetzt wird.

■ Tab. 15.3. Immuntherapien der Multiplen Sklerose (Stand Ende 2006)

Präparat	Zulassung	Anwendung	Indikationen
Interferon-β1b (Betaferon)	1995	Subkutane Injektion jeden zweiten Tag	Schubförmige MS Sekundär-progrediente MS Erstes demyelinisierendes Ereignis verdächtig auf MS
Interferon-β1a (Avonex)	1997	Intramuskuläre Injektion wöchentlich	Schubförmige MS Sekundär-progrediente MS Erstes demyelinisierendes Ereignis verdächtig auf MS
Interferon-β1a (Rebif)	1998	Subkutane Injektion dreimal pro Woche	Schubförmige MS
Azathioprin (Imurek)	2000	Täglich oral	Schubförmige MS
Glatirameracetat (Copaxone)	2001	Tägliche subkutane Injektion	Schubförmige MS
Mitoxantron (Ralenova)	2003	Intravenöse Infusionen im Abstand von 3 Monaten	Aktive sekundär-progrediente MS
Natalizumab (Tysabri)	2006	Intravenöse Infusionen im Abstand von 4 Wochen	Hochaktive schubförmige MS

Daneben besteht die Langzeitbetreuung dieser chronisch Kranken in einer adäquaten **symptomatischen Therapie**. Diese besteht aus Physiotherapie, Ergotherapie und medikamentöse Therapien zur Besserung von Spastik, Schmerzen, Blasenstörungen, Sexualfunktionsstörungen, Koordinationsstörungen, Fatigue, Depression und kognitiven Störungen. Rehabilitationsmaßnahmen sind außerdem, in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, prinzipiell sehr hilfreich, um eine langfristige physische und psychische Stabilisierung der Patienten zu unterstützen. Im Rahmen des großen finanziellen Drucks auf allen Ebenen des Gesundheitssystems ist es sehr zu begrüßen, dass auch diese nicht ursächlich, sondern rein symptomorientierten Therapieansätze in kontrollierten klinischen Studien untersucht werden, um die Wirksamkeit dieser zum Teil kostenintensiven Maßnahmen wissenschaftlich eindeutig zu belegen oder verwerfen zu können. Als Beispiel sei angeführt, dass Behandlungsmethoden der Physiotherapie und Rehabilitation, die bisher in der Regel aufgrund persönlicher Erfahrungen angewandt wurden, inzwischen in kontrollierten Studien eine deutlich bessere wissenschaftliche Fundament haben als noch vor wenigen Jahren (Liu et al. 2003, Craig et al. 2003).

## 15.7 Pathogenese

In den letzten Jahren, insbesondere seit Anfang der 1990er-Jahre ist eine enorme Fülle an pathogenetischen Daten zur Multiplen Sklerose zusammengetragen worden. Dennoch sind letztlich Ursache und genauer Entstehungsmechanismen nicht bekannt. Im Prinzip ist heute unbestritten, dass die MS eine

- entzündliche und degenerative (wahrscheinlich Autoimmun-) Erkrankung ist, bei der
- Umgebungsfaktoren bei der Manifestation eine wichtige Rolle spielen und
- eine eindeutige genetische Komponente vorliegt.

Hauptargumente für die Autoimmunhypothese sind:

- Entzündlich-demyelinisierende und degenerative histopathologische Veränderungen

- Ansprechen auf immunmodulatorische Therapien
- Ähnlichkeit zum Tiermodell der MS, der sog. experimentell autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)

### 15.7.1 Genetik

Erbliche Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MS. Die Tatsache, dass die MS familiär gehäuft auftreten kann, ist seit Ende des 19. Jahrhundert bekannt (Sommer et al. 1996). Die MS ist ein gutes Beispiel für die Untersuchung von komplexen Erbgängen (Beginn und klinischer Verlauf sehr variabel, unterschiedliche Penetranz). Dies führte zu einer Reihe von beispielhaften Untersuchungen einschließlich Zwillingsuntersuchungen, Untersuchungen an leiblichen und adoptierten Angehörigen, Versuche mit molekularen und immunologischen Methoden, Suszeptibilitätsgene (»Kandidatengene«) zu definieren und schließlich großen »Genom-Screens«. ■ Tab. 15.4 zeigt die Konkordanzrate (d. h. die Übereinstimmung des Merkmals MS) für unterschiedliche Verwandtschaftsgrade.

**Carter-Effekt.** Männer vererben die MS doppelt so häufig an ihre Kinder wie Frauen. Dieser Befund wurde kürzlich an über 200 Familien mit mehreren MS-Betroffenen reproduziert. Dieser sog Carter-Effekt (nach dem Englischen Genetiker Cedric O. Carter, 1917–1984), der typischerweise bei polygenen Erbgängen auftritt, wird damit erklärt, dass das weniger betroffene Geschlecht eine schwerere genetische Belastung tragen muss (»Männer sind resistenter gegen MS«), damit die Erkrankung überhaupt zum Ausbruch kommt. Dadurch werden die Nachkommen stärker genetisch belastet (Kantarci et al. 2006).

**Kandidatengene.** Die Gene, die die Suszeptibilität für die MS modulieren, sind kaum bekannt. Selbst große Genom-Screens, bei denen das gesamte Genom an großen, gut definierten Populationen mit Sonden nach Kandidaten-Loci abgesucht wurde, verliefen im Prinzip enttäuschend. Der einzige Genort, von dem unzweifelhaft eine Rolle in der Manifestation der MS nachgewiesen wurde, ist der

■ Tab. 15.4. Konkordanzrate für Multiple Sklerose

	Genetische Übereinstimmung	Konkordanzrate für MS
<i>Zwillingsstudien</i>		
Eineiige (monozygote) Zwillinge	100%	21–31%
Zweieiige (dizygote) Zwillinge	50%	3–5%
<i>Familienuntersuchungen</i>		
Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder)	50%	3–5%
Verwandte 2. Grades (Geschwister der Eltern, Großeltern)	25%	2%
Verwandte 3. Grades (Vettern, Cousinsen)	12,5%	1–2%
<i>Untersuchungen mit adoptierten Angehörigen</i>		
Biologische Verwandte 1. Grades	50%	5%
Adoptierte Kinder oder Geschwister	Keine	0,1%*

\*Häufigkeit somit wie in der Allgemeinbevölkerung

HLA (human leukocyte antigen)-Lokus. Dieser enthält Gene des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, major histocompatibility antigen), auch Transplantationsantigene genannt. Die resultierenden Proteine sind in der Zellmembran aller Körperzellen verankert und spielen eine Schlüsselrolle bei der immunologischen Erkennung von körpereigenen und körperfremden Strukturen (Selbst oder Nicht-Selbst) und somit auch bei Transplantationen. Für viele Autoimmunerkrankungen wurden Assoziationen mit bestimmten HLA-Typen nachgewiesen. In der nordeuropäischen und nordamerikanischen Bevölkerung ist die MS vor allem mit HLA-DR1501 assoziiert. Dieser Befund ist robust, allerdings quantitativ vergleichsweise gering. So tragen etwa 30% aller Nordeuropäer HLA-DR1501, unter den MS-Patienten ist dieser Anteil 60%, also um Faktor 2 erhöht.

Zusammengefasst spielen wahrscheinlich eine große Anzahl (möglicherweise 20–30) von Genen eine Rolle, die die Wahrscheinlichkeit, an einer MS zu erkranken, nach oben oder nach unten regulieren. Offensichtlich ist das Gewicht eines einzelnen Gens dabei gering und in unterschiedlichen Populationen verschieden ausgeprägt, was die Suche schwierig macht.

## 15.7.2 Umweltfaktoren

Umweltfaktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Manifestation der MS. Auch hier ist es allerdings nicht gelungen, einen oder mehrere Umweltfaktoren mit entscheidender Rolle zu identifizieren. Die Prävalenz der MS ist in Nordeuropa, Nordamerika und Südaustralien am höchsten. Allein dieses Verteilungsmuster ist prinzipiell sowohl durch Umwelteinflüsse (ähnliches Klima, ähnliche Infektionen) als auch durch genetische Voraussetzungen (Abstammung von nordeuropäischen Auswanderern) erklärbar.

**Migration.** Als Hinweise für die Rolle von Umweltfaktoren werden vor allem »MS-Epidemien« und Migrationsstudien angeführt. In der Mitte des 20. Jahrhundert erregte ein scheinbar epidemisches Auftreten der MS auf nordeuropäischen Inseln, z. B. den Färöern, Aufsehen und wurde in Zusammenhang mit einer unbekanntem Infektion nach Stationierung britischer Truppen gebracht. Ein Beispiel für eine Migrationsstudie ist die Untersuchung der MS-Häufigkeit bei westindischen Einwanderern nach England in den 1950er-Jahren. Während die Einwanderungsgeneration selbst



noch einen gewissen »protektiven« Effekt ihres Herkunftslandes aufwies, ist die Inzidenz in der ersten, bereits in England geborenen Generation gleich der allgemeinen englischen Bevölkerung (Elian et al. 1990).

**Virale und bakterielle Faktoren.** In den vergangenen Jahrzehnten wurden wiederholt bestimmte Viren und Bakterien als Ursache (!) oder als Auslöser der MS beschuldigt, ohne dass für eine dieser Hypothesen bisher auch nur annähernd ausreichende Evidenz vorgelegt werden konnte. Als mögliche Erreger wurden u. a. diskutiert: Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-1-Virus, humanes Herpes-Virus 6, Zytomegalie-Virus, Corona-Virus, Parainfluenza-Virus und Chlamydien. Ein prinzipielles Konzept in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist hierbei das sog. **molekulare Mimikry**. Bei einer Infektion kommt es zu Abwehrreaktionen des Immunsystems. Falls eine zufällige Ähnlichkeit von Eiweißstrukturen des Erregers und körpereigenen Molekülen besteht, kann es zu einer immunologischen Kreuzreaktion und in deren Folge, wenn Kontrollmechanismen versagen, zu einer Autoimmunerkrankung kommen.

Epidemiologisch klar nachgewiesen ist inzwischen ein statistischer Zusammenhang zwischen MS-Schüben und vorausgehenden **unspezifischen Atemwegsinfektionen** (Marrie et al. 2000). Fragestellungen zu Infektion und MS fokussieren sich zurzeit vor allem auf das Epstein-Barr-Virus. Dieses Doppelstrang DNA-Virus aus der Gruppe der Herpes-Viren führt meist zu einer asymptomatischen Infektion, gelegentlich zur infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber) und selten zu bösartigen Tumoren (v. a. B-Zell-Lymphomen). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die EBV-Antikörpertiter im Serum von MS-Patienten höher als bei Kontrollpersonen sind. Praktisch alle MS-Patienten sind seropositiv, während 5–10% der allgemeinen Bevölkerung seronegativ sind. Kinder, bei denen bereits eine MS diagnostiziert wurde, haben im Vergleich mit Kontrollpersonen eine deutlich höhere Immunreaktivität gegen EBV, aber nicht gegen andere verbreitete Viren. MS-Patienten haben häufiger als Kontrollen eine infektiöse Mononukleose in der Vorgeschichte und bei MS-Patienten waren Immunreaktionen gegen einzelne

EBV-Proteine in Serum und Liquor höher als bei Kontrollen (Cepok et al. 2005).

### 15.7.3 Immunologie und histopathologische Heterogenität

Eine große Anzahl von immunologischen Untersuchungen bei der MS und insbesondere auch an ihrem Tiermodell der **experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis** (EAE), hat eine Fülle von wertvollen Einzeldaten erbracht, die allerdings noch nicht nahtlos in ein homogenes pathogenetisches Konzept passen. Bei der Schädigung des ZNS-Gewebes spielen neben **CD4-positiven T-Helferzellen** eine Reihe anderer Komponenten des Immunsystems eine Rolle, wie z. B. CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, Autoantikörper, Komplementfaktoren und Bestandteile des unspezifischen Immunsystems. Allerdings scheint die Aktivierung von autoreaktiven CD4-positiven T-Helferzellen und ihre Differenzierung in einen sog. Th1-Phänotyp (definiert durch die Produktion von Th1-Zytokinen, v. a. Interferon- $\gamma$ ) und einen Th2-Phänotyp einer der entscheidenden Schritte bei der Entstehung des Autoimmunprozesses zu sein.

Die Unterscheidung von CD4-positiven T-Helferzellen in Th1- und Th2-Zellen ist eine relativ neue funktionelle Unterscheidung aufgrund von Zytokinmustern (Mosmann u. Coffman 1989). **Th1-Zellen** produzieren die Zytokine Interferon- $\gamma$ , das Makrophagen aktiviert, und Interleukin (IL)-2, das eine T-Zellproliferation induziert. Th1-Zellen und ihre Zytokine induzieren also vornehmlich eine zellvermittelte Immunantwort. **Th2-Zellen** produzieren vor allem IL-4 und IL-5, was vor allem die Bildung von Antikörpern fördert. Diese Th1- versus Th2-Differenzierung beinhaltet ein positives Feedback-System: Th1-Zellen und -Zytokine beeinflussen eine Immunantwort in Richtung Th1 und hemmen eine Th2-Differenzierung. Umgekehrt kann eine Th2-Antwort sich selbst amplifizieren und eine Th1-Antwort hemmen (■ Abb. 15.3; ► Kap. 15.3 und 15.3.2).

**Zielantigene.** Eines der Hauptprobleme bei immunologischen Untersuchungen zur MS ist, dass ein eindeutiges Zielantigen im ZNS bisher nicht definiert werden konnte. Bisher untersucht wurden

vor allem die beiden quantitativ wichtigsten Proteine, das **basische Myelinprotein (MBP)** und das **Proteolipidprotein (PLP)**, die zusammen 80% des Myelinproteins ausmachen, aber auch seltene ZNS-Proteine wie Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), 2'-3'-zyklische Nukleotid 3'-Phosphodiesterase (CNPase) und noch einige andere. Stark vereinfacht kann man zusammenfassen, dass im Prinzip T-Zellreaktionen gegen diese Autoantigene bei MS-Patienten und bei Gesunden ohne wesentliche Unterschiede nachzuweisen sind. Die immunologische Spezifität der oligoklonalen Banden im Liquor, das klinische Hauptindiz für die ablaufende Immunreaktion, ist ebenfalls nicht eindeutig.

**Histopathologische Klassifikation.** Ein wesentlicher Befund der letzten Jahre ist, dass MS-Läsionen histopathologisch in verschiedene Muster unterteilt werden können. Hierbei scheint bei einem individuellen Patienten (in allen Läsionen) ein bestimmtes Muster vorzuherrschen. Nach Brück, Lassmann und Lucchinetti (Übersicht bei Brück u. Stadelmann 2005) können vier histopathologische Typen unterschieden werden (► Übersicht).

### Histopathologische Typen der MS-Läsionen

- Typ 1: Die Läsion wird dominiert von T-Zellen und Makrophagen. Es kommt zu einer Demyelinisierung, allerdings mit nur geringem Oligodendrozytenverlust.
- Typ 2: Neben T-Zellen und Makrophagen sind auch Antikörper und Komplement in den Läsionen nachweisbar. Es kommt zur Zerstörung von reifen Oligodendrozyten mit nachfolgender Remyelinisierung.
- Typ 3: Es kommt zur Demyelinisierung zusammen mit einer Oligodendrozyten-dystrophie. Möglicherweise spielen Mechanismen, die nicht immunologisch bedingt sind hierbei eine Rolle.
- Typ 4: Es kommt zu einem primären Oligodendrozytentod mit sekundärer Entmarkung. Dieses Muster ist bisher nur bei einigen wenigen Patienten mit primär-progressiver MS gefunden worden.

Die ersten beiden Typen, bei denen die entzündliche Komponente im Vordergrund steht, sind deutlich häufiger, als die Typen 3 und 4, bei denen die degenerative Komponente dominiert. Die Datenlage, insbesondere im Hinblick auf eine Korrelation zum klinischen Verlauf ist aufgrund der niedrigen Biopsie- und Sektionsfrequenz hier noch nicht endgültig. Ein Hauptaugenmerk wird derzeit auf die Korrelation zwischen histopathologischen und kernspintomographischen Befunden gelegt, ohne dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt klinisch-praktisch verwertbare Ergebnisse vorzuweisen sind.

### 15.7.4 Entzündung im Zentralnervensystem – nur Zerstörung oder auch Protektion?

Die MS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, bei der es durch die Entzündungsreaktion zur Demyelinisierung und somit zum Funktionsverlust kommt. Bereits früh im Verlauf ist aber auch eine degenerative Komponente in Form eines massiven axonalen Verlusts in frischen ZNS-Läsionen nachweisbar (Lassmann 2003).

Seit einiger Zeit gibt es auch Hinweise, dass autoimmune T-Zellen in verletzte ZNS-Areale einwandern können und eine Art Schadensbegrenzung vermitteln können (Moalem et al. 1999). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass humane T- und B-Zellen und Makrophagen in der Lage sind, den brain-derived neurotrophic factor (BDNF) zu produzieren. BDNF gehört neben nerve growth factor (NGF), Neurotrophin 3 (NT3) und Neurotrophin 4/5 (NT4/5) zu den klassischen **Neurotrophinen**. Diese kleinen endogenen Proteine haben antiapoptotische Effekte, die bei der Entwicklung des Nervensystems eine entscheidende Rolle spielen (Kerschensteiner et al. 2003).

Andererseits konnte durch eine Gabe von exogenem NGF die Entzündungsreaktion und die klinischen Symptome im Tiermodell der EAE abgeschwächt werden (Arredondo et al. 2001). Zusammengefasst ergeben sich also erste Hinweise, dass die Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem nicht nur einseitig aus Schutz und konsekutiv Zerstörung des Nervensystems durch Bestandteile des Immunsystems besteht. Vielmehr sind die Wechsel-

wirkungen komplexer und das Immunsystem kann neurotrophe/protective Eigenschaften wahrnehmen, während das Nervensystem seinerseits immunmodulatorisch/suppressiv tätig werden kann.

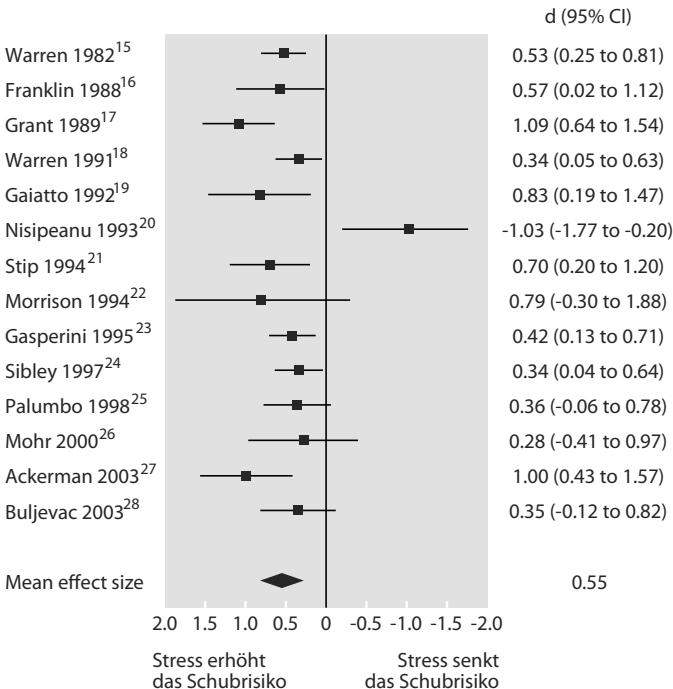
### 15.7.5 Stress und Glukokortikoidstoffwechsel

Stress wird landläufig für viele Krankheiten als Teilursache verantwortlich gemacht. Harte wissenschaftliche Befunde für eine solche Annahme, selbst für den scheinbar offensichtlichen Zusammenhang zwischen Stress und Herzerkrankungen, sind aber noch relativ spärlich. Bemerkenswerterweise haben sich in den letzten Jahren auch bei einer so heterogenen und variabel verlaufenden Erkrankung wie der MS interessante Befunde hinsichtlich Stress und endokrinen Veränderungen ergeben, die hier kurz ausgeführt werden.

Eine aktuelle Metaanalyse fasst zahlreiche, im Laufe der letzten Jahre erschienene, wenn auch sehr unterschiedlich konzipierte Studien zu Rolle von Stress als Auslöser von MS-Schüben zusammen

(Mohr et al. 2004, ■ Abb. 15.2). In der Tat besteht eine konsistenter Zusammenhang zwischen Stresssituationen und nachfolgenden MS-Schüben etwa in der Größenordnung von Faktor 2. Dieser Effekt ist in 13 der 14 ausgewählten Arbeiten in vergleichbarem Ausmaß nachweisbar. Einzig eine Studie aus Israel kommt zu einem gegenteiligen Effekt. Im Gegensatz zur Untersuchung von Alltagsstress in den anderen Studien untersucht diese Studie den Effekt einer traumatischen lang andauernden (>1 Monat) lebensbedrohlichen Erfahrung, nämlich die Zeit des Raketenangriffs auf Tel Aviv im Golfkrieg von 1991. Hierbei wird das Schubrisiko etwa um den Faktor 2 erniedrigt (Nisipeanu et al. 1993). Dieses Ergebnis zeigt, dass Art und Ausmaß des Stresses einen Einfluss auf dessen biologischen Effekt hat. Passend dazu zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass bei der EAE Stress unter bestimmten Bedingungen zu einer Stimulation von Kortikosteroiden und zur Schubreduktion führen kann, während in anderen Experimenten »milder« Stress eher zu einer Aktivierung der Erkrankung beiträgt.

Eine neue über zwei Jahre durchgeführte große prospektive Studie mit 101 MS-Patienten bestätigt,



■ **Abb. 15.2.** Effekt von Stress auf die Schubrate der Multiplen Sklerose. (Aus Mohr et al. 2004)

dass akute Stressereignisse, nicht aber chronische Probleme, einen Schub provozierten, und dass sich dies besonders bei Männern und Patienten mit niedrigem Behinderungsgrad auswirkt. Die Autoren sehen sich bezüglich einer **bidirektionalen Stresskrankheitshypothese** als *Circulus vitiosus* bestätigt: Stress löst Schübe aus, Schübe wiederum führen zu Stress (Brown et al. 2006).

Endokrine Untersuchungen zu biologischen Stressparametern zeigen, dass bei MS-Patienten, eine Veränderung des Steroidstoffwechsels gefunden wird, wie dies für Patienten mit Depression seit langem bekannt ist (Heuser et al. 1994). So fanden Grasser et al. (1996) bei 10 von 19 MS-Patienten eine **Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse**. Mittels des kombinierten Dexamethason-Suppression/Corticotropin-releasing-hormone-Stimulationstest (Dex-CRH-Test) zeigten die Autoren, dass die gefundenen Störungen heterogen waren. So fand sich bei sechs Patienten eine überschießende Kortisolantwort, bei vier Patienten dagegen überhaupt keine Stimulierbarkeit. Dieser Befund war unabhängig von vorausgehenden Steroid- oder Immuntherapien und vom psychopathologischen Befund und wird als Störung auf der Glukokortikoidrezeptor-Ebene interpretiert. Darauf aufbauend fanden Schumann et al. (2002), dass die Kortisolantwort im Dex/CRH-Test bei 53 MS-Patienten negativ mit der Anzahl an kontrastmittelaufnehmenden (also frischen aktiven) Läsionen im Kernspintomogramm, korrelierte. Dies könnte bedeuten, dass dieser endokrine Regulationsmechanismus eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und Begrenzung der immunologischen Aktivität im ZNS spielt.

Zusammenfassend könnte Stressbegrenzung, sei es mittels verbesserter psychologischer Krankheitsverarbeitung (Coping) oder mit Hilfe biologisch-pharmakologischer Ansätze, ein wichtiger Aspekt für zukünftige Therapiestrategien sein.

## 15.8 Geschlechtsspezifische Aspekte der Multiplen Sklerose

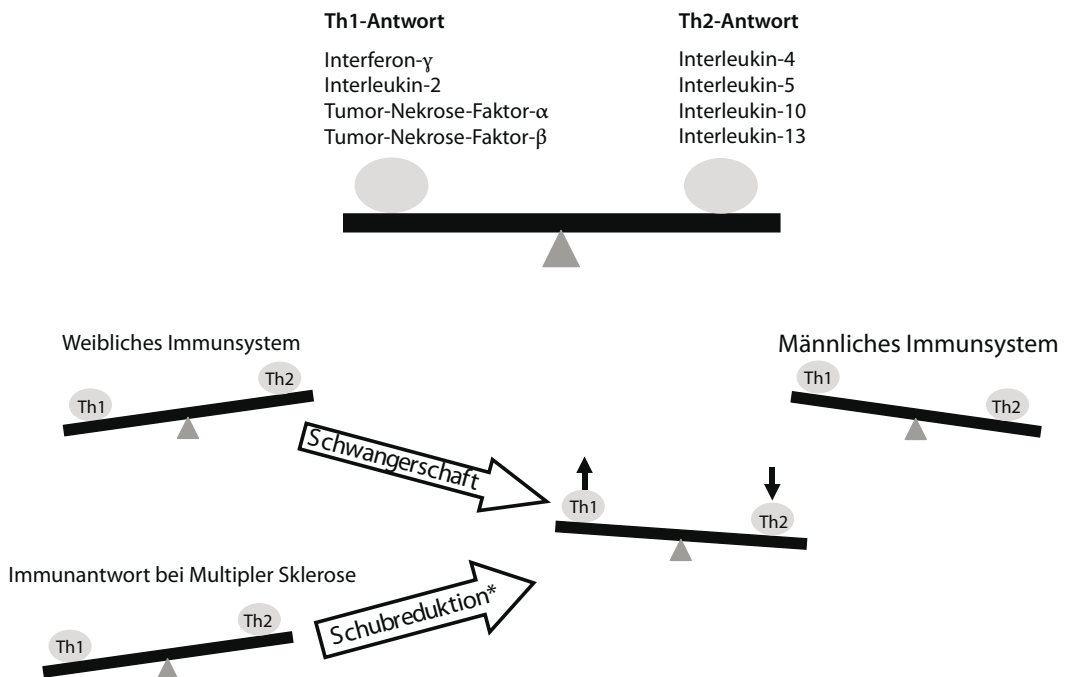
Die MS ist keine ausgesprochene Frauenerkrankung. Frauen sind jedoch häufiger betroffen als Männer, wie dies auch bei den meisten anderen

Autoimmunerkrankungen der Fall ist. Der Grund für die Geschlechtspräferenz bei Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt, nicht zuletzt, da dieses Phänomen noch kaum Gegenstand der Grundlagenforschung ist. Autoimmunerkrankungen sind häufig und betreffen mindestens 3% der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten. Prävalenz und Inzidenz einiger Autoimmunerkrankungen und deren Geschlechterverteilung sind in **Tab. 15.5** dargestellt. Die meisten Autoimmunerkrankungen treten bei Frauen im Alter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, was einen hormonellen Einfluss bei der Entstehung nahe legt. Passend dazu ist bei MS und auch Myasthenia gravis die Geschlechterverteilung altersabhängig. Vor dem 40. Lebensjahr sind beide Erkrankungen bei Frauen häufiger, bei späterem Erkrankungsbeginn sind beide Geschlechter jeweils gleich häufig betroffen. Einige Befunde passen allerdings nicht in dieses einheitliche Bild. So gibt es Erkrankungen mit bisher unerklärter männlicher Dominanz, z. B. die Bechterew-Erkrankung und die Gruppe der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathien (CIDP). Außerdem sind MS und einige andere untersuchte Autoimmunerkrankungen (z. B. Thyreoiditis) bereits im Kindesalter bei Mädchen häufiger als bei Jungen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems wurden wiederholt postuliert, sind aber erst vor kurzem ins Blickfeld molekularer immunologischer Untersuchungen gerückt. Die allgemeine Feststellung, dass Frauen ein »stärkeres Immunsystem« als Männer haben, wird als Erklärung genutzt, um das häufigere Auftreten von Autoimmunerkrankungen, aber auch beispielsweise die höhere Lebenserwartung zu erklären (McCarthy 2000). Stark vereinfacht dargestellt wurde postuliert, dass Frauen eher eine Th1-Immunantwort mit Produktion von proinflammatorischen Zytokinen generieren, während die Immunantwort bei Männern etwas mehr in Richtung einer Th2-Antwort verschoben ist, was sich in stärkerer Produktion antiinflammatorischer Zytokine und Stimulation der Antikörperproduktion ausdrückt (**Abb. 15.3**). Während einer Schwangerschaft ist es notwendig, dass der Fötus, der immunologisch gewissermaßen ein Transplantat (mit der Hälfte der genetischen Materials vom Vater, also »halbfremd«) darstellt,

■ **Tab. 15.5.** Prävalenz, Inzidenz und Geschlechtsverteilung einiger ausgewählter Autoimmunerkrankungen (Näherungswerte nach verschiedenen Quellen)

	Prävalenz (pro 100.000)	Frauen : Männer	Inzidenz (pro 100.000 pro Jahr)	Frauen : Männer
Alle Autoimmunerkrankungen	3000	4:1	80	
<i>Neurologische Autoimmunerkrankungen</i>				
Multiple Sklerose – Erkrankungsbeginn <40 Jahren – Erkrankungsbeginn >40 Jahren	100	2:1	2–7	– 3:1 – 1:1
Myasthenia gravis – Erkrankungsbeginn <40 Jahren – Erkrankungsbeginn >40 Jahren	10	2:1	– 4 – 5–20	– 3:1 – 1:1
Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) und ihre Unterformen	? 10	1:4		
<i>Andere Autoimmunerkrankungen</i>				
Rheumatoide Arthritis	500	6:1		
Systemischer Lupus erythematodes	50	7:1	3–5	5:1
Morbus Bechterew	100	1:4	1,5	1:4



■ **Abb. 15.3.** Geschlechts- und schwangerschaftstypische Immunantworten

nicht abgestoßen wird. Hierfür wird das mütterliche Immunsystem in Richtung einer Th2-Immunantwort moduliert (Raghupathy 1997). Dies ermöglicht eine erfolgreiche Schwangerschaft und stabilisiert parallel dazu eine vorliegende Multiple Sklerose, die klassischerweise als Th1-Erkrankung gesehen wird (s. oben) und durch einen Th2-Shift abgeschwächt werden kann.

So plausibel und schlüssig diese Erklärungen klingen mögen, sollen sie nicht darüber hinweg täuschen, dass erst ein Teil davon durch konkrete molekulare Daten nachgewiesen ist und ein substantieller Anteil dieser Befunde in tierexperimentellen Modellen erhoben wurde.

### 15.8.1 Schwangerschaft und Multiple Sklerose

Noch mindestens bis in die 1950er-Jahre hinein wurde eine Multiple Sklerose als Kontraindikation für eine Schwangerschaft angesehen (s. oben). Heute ist es allgemein verbreiteter und gut fundierter Kenntnisstand, dass Schwangerschaften keinen ungünstigen Einfluss auf den Gesamtverlauf der Multiplen Sklerose haben. Diese auffallende Kehrtwende der Auffassungen ist nicht leicht zu erklären. Vermutlich hat das Auftreten von MS-Schüben nach Ende der (früher ohnehin häufigeren) Schwangerschaften dazu geführt, dass dieser Zusammenhang stärker wahrgenommen wurde, als das Ausbleiben von Schüben während einer Schwangerschaft.

Letztlich hat sich erst mit der Durchführung konkreter klinischer Studien die heute etablierte Auffassung durchgesetzt. Heute ist klar, dass das Schubrisiko im Laufe einer Schwangerschaft abnimmt und in den ersten drei Monaten postpartal vorübergehend zunimmt. Der Langzeitverlauf einer Multiplen Sklerose wird durch eine Schwangerschaft jedoch nicht beeinflusst.

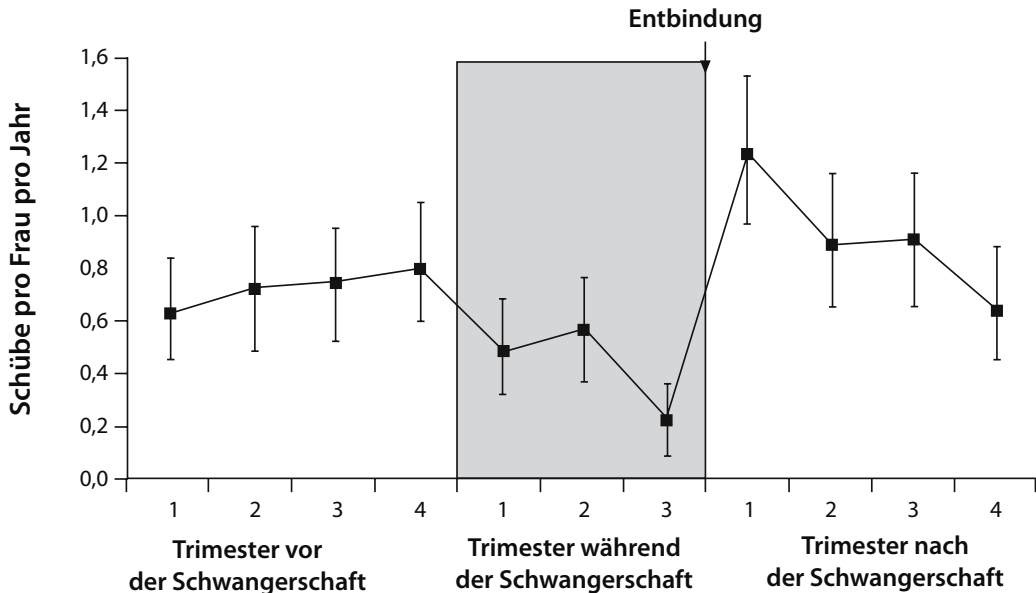
In einer der größten Studien wurden in 12 europäischen Ländern die Schubhäufigkeiten bei 254 Frauen mit MS vor, während und nach insgesamt 269 Schwangerschaften verglichen (Confavreux et al. 1998). Die durchschnittliche Schubrate im Jahr vor der Schwangerschaft war 0,7, fiel während der Schwangerschaft kontinuierlich ab und

erreichte im dritten Trimenon 0,2 (hochgerechnet pro Jahr) im Mittel. In den drei Monaten nach Ende der Schwangerschaft kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Schubhäufigkeit auf 1,2 mit anschließendem Abfall auf die Frequenz vor der Schwangerschaft (Abb. 15.4). Patientinnen, die stillten, hatten im Jahr nach der Entbindung eine leichte, aber statistisch signifikante Reduktion ihrer Schubrate. Die Schubrate im Gesamtverlauf der 33-monatigen Beobachtungszeit war durch die Schwangerschaft nicht verändert und ebenso fand sich kein Einfluss der Schwangerschaft auf die insgesamt langsam fortschreitende Behinderung. Ähnliche Ergebnisse wurden im Prinzip in allen neueren gut durchgeführten Studien gefunden, wobei ein Einfluss des Stillens in den meisten Studien nicht nachweisbar ist.

Eine schwedische Studie mit 153 Frauen zeigt darüber hinaus, dass bei Frauen, die geboren haben, ein niedrigeres MS-Erkrankungsrisiko besteht und dass im Falle des Auftretens einer MS, diese nach einer durchgemachten Schwangerschaft ein geringeres Progressionsrisiko hat als bei Nulliparae (Runmaker et al. 1995).

Untersuchungen zu **immunologischen Veränderungen bei Schwangerschaften**, mit oder ohne MS, sind bisher leider spärlich. Gesunde Frauen zeigen in einer Schwangerschaft einen Anstieg der Blutleukozyten, insbesondere der Population der T-Zellen, ohne dass sich wesentliche Unterschiede bei einzelnen Subpopulationen im Vergleich zu nicht schwangeren Kontrollpersonen nachweisen lassen. Bei MS-Patientinnen wurden in einer Studie eine Reduktion der CD8-positiven Lymphozyten und des CD4/CD8-Verhältnisses gefunden, ohne dass ein Zusammenhang mit der klinischen Krankheitsaktivität vorlag (Birk et al. 1990). Ob andere Schwangerschaftsproteine (z. B.  $\alpha$ -Fetoprotein) einen relevanten immunologischen Einfluss haben, ist bisher ebenfalls noch kaum untersucht.

Zusammengefasst ist der messbare Einfluss einer Schwangerschaft auf die MS wissenschaftlich gut etabliert, und es wird MS-Patientinnen heute nicht mehr von einer geplanten Schwangerschaft abgeraten. Auf welchen immunologischen Veränderungen dies beruht, ist kaum untersucht, könnte aber von großer Bedeutung sein, da die



■ Abb. 15.4. Effekt einer Schwangerschaft auf die Schubrate. (Aus Confavreux et al. 1998)

geschilderte Schubreduktion in einer Schwangerschaft ein größerer »therapeutischer Effekt« ist, als der der meisten heute verfügbaren Immuntherapien!

### 15.8.2 Therapeutische Ansätze

Therapeutische Versuche mit **Östrogenen** wurden zunächst im Tiermodell durchgeführt. Die Gabe von Östriol oder Östradiol reduzieren die Erkrankungsschwere einer EAE und sind begleitet von einer sog. Immundelevation, also einem Shift von einer Th1- zu einer Th2-Antwort. Die in diesen Modellen verwendeten Dosierungen sind aber nicht auf die klinische Situation beim Menschen übertragbar. Niedrigere Dosierungen im Tiermodell hatten einen deutlich geringeren Effekt.

Die Frage, ob **hormonellen Kontrazeptiva** das Risiko, an einer MS zu erkranken, beeinflussen, wurde wiederholt diskutiert. Aus methodischen Gründen (große heterogene Populationen und Kontrollgruppen) kamen aber nur wenig verwertbare Daten zustande. Diese weisen nicht auf eine Änderung des MS-Risikos hin.

In einer Therapiestudie an 10 Patientinnen mit MS (sechs mit schubförmigem, vier mit sekundärprogredientem Verlauf) wurde das Schwangerschaftsöstrogen **Östriol** in einer Dosis von 8 mg/Tag oral über einen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht. Unter dieser Therapie wurden Serumöstriolspiegel erreicht, wie sie im sechsten Schwangerschaftsmonat auftreten. Es kam zu einer Reduktion der zellulären Immunantwort (nachgewiesen mittels Hauttestung und Interferon- $\gamma$  Produktion in der Zellkultur) und zu einer Reduktion der kernspintomographisch messbaren Krankheitsaktivität. Eine Änderung der Schubrate wurde nicht gefunden, was bei Phase-I/II-Studien dieser Größe praktisch kaum möglich ist (Sicotte et al. 2002).

Weitere klinische Studien mit diesem Ansatz sind sicherlich gerechtfertigt. Es darf aber nicht darüber hinweg gesehen werden, dass eine Langzeitanwendung von Östrogenen erhebliche Nebenwirkungen haben kann. Neben einem erhöhten Thromboserisiko wird auch die Entstehung hormonabhängiger Tumoren begünstigt. Durch Kombination der Östrogene mit Gestagenen sinkt zwar das Risiko eines Gebärmutter-schleimhaut

(Endometrium)-Karzinoms, demgegenüber steigt das Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit von der Einnahmedauer.

### 15.8.3 Geschlechtsspezifische Symptome und deren Therapie

Trotz der eindeutigen Geschlechtspräferenz sind viele Themen, die Frauen betreffen, ungenügend untersucht. Hierzu gehören die Sicherheit der Immuntherapien während Schwangerschaft und Stillzeit, der Einfluss von Menstruationszyklus und Kontrazeption auf die Erkrankung und die Therapie geschlechtsspezifischer Symptome wie Blasen- und Sexualfunktionsstörungen, auf die hier eingegangen wird.

**Blasenfunktionsstörungen.** Blasenfunktionsstörungen sind selten eine Erstmanifestation einer MS (<3%), treten aber bei den meisten Patienten (60–90%, je nach Quelle) im Krankheitsverlauf auf und haben einen deutlich negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Das Vorhandensein von Blasenfunktionsstörungen korreliert mit spinalen Erkrankungsherden deutlich besser als mit zerebralen Herden, dem Ausmaß der Behinderung oder der Krankheitsdauer. In Einzelfällen können Komplikationen durch Infektionen sogar lebensbedrohlich sein. Die Manifestation der Blasenfunktionsstörungen ist komplex. Anfangs dominiert meist eine Dranginkontinenz, später besteht häufiger Harnverhalt oder Inkontinenz. Trotz zahlreicher Studien und vielfältigen praktischen Empfehlungen (Trinkmenge, Beckenbodentraining, Biofeedback, Medikamente, Katheterisierung) existieren kaum geschlechtsspezifische Untersuchungen. Die Kapitel über Blasenstörungen in Textbüchern, Monographien und Übersichtsartikeln zur MS sind fast durchgehend »neutral« gehalten und enthalten kaum diagnostisch oder therapeutisch geschlechtsspezifische Aussagen.

**Sexualfunktionsstörungen.** Sexualfunktionsstörungen sind ähnlich häufig wie Blasenstörungen und es besteht eine hohe Korrelation zwischen beiden. Bei Männern werden Sexualfunktionsstörungen häufiger (etwa 75%) als bei Frauen (etwa 50%)

berichtet. Frauen beklagen dabei am häufigsten Störungen der Orgasmusfähigkeit (37%), verminderte vaginale Lubrikation (36%) und verminderte Libido (31%). Bei Männern kommt es am häufigsten zu erektiler Dysfunktion (63%), Störungen der Ejakulation (50%) und verminderter Libido (40%) (Zorzon et al. 2001). Im Verlauf der Erkrankung scheint die Zunahme von Sexualfunktionsstörungen überproportional zuzunehmen

Die überwiegende Anzahl von Untersuchungen zur Therapie von Sexualfunktionsstörungen befasst sich mit **Erektionsstörungen** bei Männern. Grundsätzlich umfasst die Behandlung von Sexualfunktionsstörungen bei Menschen mit MS psychotherapeutische Verfahren, medikamentöse und (für Männer mit Erektionsstörungen) auch nicht-medikamentöse und invasive Therapien (Vakuumpumpen, Schwellkörperautoinjektion). Die medikamentösen Therapieverfahren sind seit der Einführung des Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil (Viagra) revolutioniert worden. Auch bei MS-Patienten wurde ein deutlicher Effekt auf die erektile Dysfunktion nachgewiesen. Während 24% eine Verbesserung mit Placebo berichteten, war dies bei 90% der Patienten mit Sildenafil der Fall.

Spezifische Therapien für **weibliche Sexualfunktionsstörungen** sind bisher nicht verfügbar. Immerhin wurde eine Studie zu Sildenafil bei Frauen mit MS publiziert und zeigte eine leichte Verbesserung der Lubrikation, ohne dass andere Parameter wie Orgasmusfähigkeit beeinflusst worden wären (DasGupta 2004). Daten zur Psychotherapie bei MS-Patienten mit Sexualfunktionsstörungen sind ebenfalls rar. Eine Pilotstudie untersuchte neun MS-Betroffene und ihre Partner und fand, dass zwölf psychologische Beratungssitzungen über drei Monate zu einer signifikanten Verbesserung der Störungen und der Paarkommunikation führte (Foley et al. 2001).

### 15.8.4 Weitere geschlechtsspezifische Aspekte

**Kognitive Störungen.** Kognitive Störungen können zu jedem Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufes der MS auftreten. Sie sind selten schwer, allerdings sind leichte kognitive Störungen, speziell Gedäch-



nisstörungen – eher Störungen von Sprache und Aufmerksamkeit – bei MS-Patienten auch im frühen Verlauf der Erkrankung wiederholt berichtet worden. Überraschenderweise scheinen kognitive Einschränkungen bei Männern häufiger als bei Frauen zu sein (Beatty et al. 2002). Von 503 Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien einer italienischen Untersuchung, die mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht wurden, zeigten 56% kognitive Einschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes. Von den 183 Männern hatten 53% leichte, 9% schwere kognitive Einschränkungen. Bei den 320 Frauen hatten 45% leichte, 8% schwere Einschränkungen. Bemerkenswert war darüber hinaus, dass bei Männern die neuropsychologischen Defekte mit der Erkrankungsdauer, -schwere, niedrigem Ausbildungsniveau und dem APOE-e4-Allel – einem Risikofaktor für Alzheimer-Erkrankung – korrelierten. Bei Frauen korrelierten die kognitiven Einschränkungen mit keiner der untersuchten Variablen (Savettieri et al. 2004).

**Coping.** Krankheitsverarbeitung ist ein aktuelles, intensiv diskutiertes Problem bei chronischen Krankheiten im Allgemeinen. Die Akzeptanz einer chronischen Krankheit ist mit einer besseren medizinischen Prognose und mit einer höheren Lebensqualität vergesellschaftet. Bei der MS erhöht eine angemessene Krankheitsverarbeitung und -akzeptanz die Kooperation (Compliance) in der Anwendung der modernen aufwändigen (meist parenteralen) Immuntherapien, die früh im Krankheitsverlauf wirksam sind, auch wenn die Betroffenen dann noch kaum subjektive Einschränkungen durch die MS haben.

Suizide können Ausdruck einer MS-bedingten Depression (s. oben), aber auch eines Coping-Problems sein. Suizide sind bei der MS häufiger als in der übrigen Bevölkerung. Eine Untersuchung an über 5000 MS-Patienten des dänischen MS-Registers zeigt, dass 1,4% der Männer und 0,7% der Frauen Suizid begehen. Die höchste Suizidrate findet sich bei Männern mit Symptombeginn vor dem 30. Lebensjahr und innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre, also in einer Zeit, in der die körperliche Behinderung durch die Erkrankung in der Regel gering, aber die emotionale Belastung und die Auswirkungen auf die Lebensplanung am

höchsten sind (Stenager et al. 1992). In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von Bedeutung, dass MS-betroffene Männer deutlich mehr von einer Ehe oder Partnerschaft profitierten als Frauen. Auch wenn in dieser Studie (Harrison et al. 2004) kein Zusammenhang zwischen Akzeptanz der Erkrankung und Grad der Behinderung bestand, waren bei Männern sowohl ein geistiger als auch ein körperlicher Gewinn aus einer Partnerschaft nachzuweisen. MS-betroffene Frauen profitierten nicht von einer Partnerschaft, stattdessen entwickelte sich eine zunehmende Krankheitsakzeptanz im Laufe der Zeit unabhängig von Familienstand oder Partnerschaft.

**Fehldiagnosen.** Ein weiterer bemerkenswerter Geschlechtsunterschied liegt schließlich noch bei der Diagnosestellung. Die MS mit ihren vielfältigen Manifestationsmöglichkeiten wurde bis in die 1990er-Jahre hinein im Durchschnitt erst fünf Jahre nach Beginn der ersten Symptome diagnostiziert. Eine Untersuchung aus Israel (Levin et al. 2003) beschäftigt sich mit der Häufigkeit und Art von Fehldiagnosen bei 50 Patienten, bei denen schließlich eine MS vorlag. Die Rate an anfänglichen Fehldiagnosen lag bei den 33 Frauen mit 64% deutlich höher als bei den 17 Männern (47%). Während die Fehldiagnosen bei den männlichen Patienten meist orthopädische Erkrankungen oder Infektionen waren, wurden bei den Patientinnen oft psychiatrische Probleme (u. a. Angststörung, Somatisierung oder Konversion) oder medizinisch nicht erklärbare Störungen diagnostiziert.

Dieses Phänomen erinnert stark an das 1991 erstmals beschriebene **Yentl-Syndrom** bei der koronaren Herzerkrankung. Frauen mit Herzinfarkt warten selbst länger zu, ihre Beschwerden werden ärztlicherseits oft als »atypisch« interpretiert und sie werden später therapiert. Auch wenn die MS, im Gegensatz zur »Männer- und Managerkrankheit« Herzinfarkt, eher eine Frauenkrankheit ist, finden sich zwischen beiden bemerkenswerte Parallelen. Der Terminus Yentl-Syndrom (Healy 1991) beruht auf einer Kurzgeschichte Isaac Singers und einem Film mit Barbra Streisand, in dem die junge osteuropäische Jüdin Yentl sich nicht mit ihrer Frauenrolle abfinden will, aber erst als Mann verkleidet auf eine Religionsschule gelassen wird.

**Fazit**

Die Multiple Sklerose ist eine chronische, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems und die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung, die bei jungen Erwachsenen zu bleibender Behinderung führt. Sowohl Erkrankungsmanifestation als auch Verlauf sind äußerst variabel, was die Einschätzung der Langzeitprognose im Einzelfall schwierig macht. Allerdings werden neue und laufend zunehmende Therapiemöglichkeiten ohne Zweifel das Bild der Erkrankung grundsätzlich verändern und ihre Prognose verbessern. In der Pathogenese der MS spielen sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle. Ein wesentlicher neuer Befund ist, dass MS-Läsionen histopathologisch in vier Muster unterteilt werden können. Bei zwei dieser Muster steht der entzündliche Prozess im Vordergrund, bei zwei weiteren Typen die degenerative Komponente. Es ist zu hoffen, dass eine Korrelation zwischen histopathologischen und kernspintomographischen bzw. klinischen Befunden zu individuellen Therapien führt. Geschlechtsspezifische Elemente betreffen zahlreiche Aspekte der Multiplen Sklerose. Frauen sind häufiger betroffen, wie dies bei vielen (aber keinesfalls allen) Autoimmunerkrankungen der

Fall ist. Hormonelle Einflüsse sind daher wiederholt postuliert worden, aber auf molekularer Ebene noch kaum konkret nachweisbar. Eindeutlich ist der Einfluss der Schwangerschaft auf die MS. In einer Schwangerschaft ist das Risiko für MS-Schübe deutlich reduziert; im letzten Drittel einer Schwangerschaft ist das Risiko sogar so gering, dass es die Effizienz der meisten heute verfügbaren immunmodulatorischen Therapie übertrifft. Eine gute (und zumindest durch Tiermodelle gestützte) Hypothese ist, dass es in der Schwangerschaft zu einer sog. Immundeviation, also einer Umstellung von einer Th1- zu einer Th2-Antwort, kommt, was sich günstig auf den Erkrankungsverlauf auswirkt. Ansätze, die mit Hilfe von Hormonen die Erkrankung abschwächen sollen, stecken allerdings erst in den Anfängen. Neben diesen molekularen Aspekten spielen aber auch eine Reihe allgemeiner klinischer Beobachtungen eine Rolle in der geschlechtsspezifischen Betreuung von MS-Patienten. So werden Sexualfunktionsstörungen bei Frauen deutlich weniger beachtet bzw. berichtet als bei Männern, wohingegen kognitive Einschränkungen und auch Suizide aufgrund einer MS-bedingten Depression bei Männern häufiger sind.

**Literatur**

- Arredondo LR, Deng C, Ratts RB, Lovett-Racke AE, Holtzman DM, Racke MK (2001) Role of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 31:625–633
- Beatty WW, Uppelle RL (2002) Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 16:472–480
- Beck R (1913) Multiple Sklerose, Schwangerschaft und Geburt. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde* 46:127–145
- Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Millar R, Rudick RA (1990) The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 47:738–742
- Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, Hodgkinson S, Dunn SM, Pollard JD (2006) Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: part I. Important features. *Multiple Sclerosis* 12:453–464
- Brück W, Stadelmann C (2005) The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr Opin Neurol* 18:221–224
- Cepok S, Zhou D, Srivastava R, Nessler S, Stei S, Büssov K, Sommer N, Hemmer B (2005) Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 115:1352–1360
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cotinvis-Tournaire P, Moreau T (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Eng J Med* 339:285–291
- Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M (2003) A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1225–1230
- DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ (2004) Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 171:1189–1193
- Elian M, Nightingale S, Dean G (1990) Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:906–911

- Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P (2004) Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 10:165–169
- Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V (2001) Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 7:417–421
- Grasser A, Möller A, Backmund H, Yassouridis A, Holsboer F (1996) Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. *Exp Clin Endocrinol* 104:31–37
- Harrison T, Stuifbergen A, Adachi E, Becker H (2004) Marriage, imparment, and acceptance in persons with multiple sclerosis. *West J Nurs Res* 26:266–285
- Haupts M (2005) Depression. In: Henze, T (Hrsg) *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme, Stuttgart New York, S 105–112
- Healy B (1991) The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 325:274–276
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994) The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiat Res* 28:314–356
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ, De Andrade M, Hauser SL, Weinshenker BG (2006) Men transmit MS more often to their children vs women. The Carter effect. *Neurology* 67:305–310
- Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R (2003) Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: Implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 53:292
- Kulig K (1956) Gestationsprozesse und Multiple Sklerose. *Dtsch Zeitschr f Nervenheilkunde* 174:460–468
- Lassmann H (2003) Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 74:695–697
- Levin N, Mor M, Ben-Hur T (2003) Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J* 5:489–490
- Liu C, Playford ED, Thompson AJ (2003) Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol* 250:1214–1218
- McCarthy M (2000) The »gender gap« in autoimmune disease. *Lancet* 356:1088
- Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M (1999) Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nature Med* 5:49–55
- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D (2004) Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328:731
- Mosmann TR, Coffman RL (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different function properties. *Annu Rev Immunol* 7:145–173
- Nisipeanu P, Korczyn AD (1993) Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis. *Neurology* 43:1311–1312
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Ann Neurol* 58:840–846
- Poser S, Wikstrom J, Bauer HJ (1979) Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with standardized documentation system. *J Neurol Sci* 40:159–168
- Raghupathy R (1997) Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol today* 18:478–482
- Runmaker B, Andersen O (1995) Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 118:253–261
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, et al. (2004) Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 251:1208–1214
- Schäfer U, Poser S (2002) Multiple Sklerose. Ein Leitfaden für Betroffene, 7. Aufl. Blackwell, Berlin, S 87f
- Schumann EM, Kümpfel T, Then Bergh F, Trenkwalder C, Holsboer F, Auer DP (2002) Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: correlations with Gadolinium-enhancing lesions and ventricular volume. *Ann Neurol* 51:763–767
- Sicotte NL, Liva SM, Klutch R et al. (2002) Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 52:421–428
- Siebert RJ, Abernethy DA (2005) Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:469–475
- Sommer N, Zipp F, Rösener M, Dichgans J, Martin R (1996) Der Einfluß genetischer Faktoren auf die multiple Sklerose. *Nervenarzt* 67:457–464
- Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. (1992) Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:542–545
- Zarei M (2006) Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 245:53–58
- Zorzoni M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, Cazzato G (2001) Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci* 187:1–5

# Geschlechtsspezifische Faktoren bei hirnschädigenden Ereignissen

*Helmut Vedder*

- 16.1 Hormonelle Wirkungsmechanismen im ZNS – 270**
  - 16.1.1 Zur physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Hormonen – 270
  - 16.1.2 Pleiotrope Wirkungsmechanismen von Östrogenhormonen im ZNS – 271
- 16.2 Östrogenhormone und Krankheitsprozesse – 272**
  - 16.2.1 Östrogene bei der Schizophrenie – 272
  - 16.2.2 Östrogene beim Schlaganfall – 274
  - 16.2.3 Östrogene und andere Hormone bei der Alzheimer-Erkrankung – 275
  - 16.2.4 Östrogene und andere neurologische Erkrankungen – 275
- 16.3 Neuroprotektive Wirkungen von Östrogenen – 276**
  - 16.3.1 Der Einfluss einer Östrogensersatztherapie auf hirnschädigende Ereignisse – 276
  - 16.3.2 Neuroprotektion durch Östrogene in Tiermodellen mit fokaler und globaler Hirnschämie – 277
- 16.4 Ausblick – 278**
  - Literatur – 280**



Der Göttinger Physiologe Arnold Adolph Berthold (1803–1861) führte 1849 ein Experiment durch, das die Endokrinologie mitbegründete: Er kastrierte einige Hähne und replantierte die kastrierten Hoden in die Bauchhöhle der kastrierten Tiere oder in die Bauchhöhle von weiblichen Tieren. In den Tieren, die durch das Hodengewebe mit männlichen Hormonen versorgt wurden, kam es zur Ausdifferenzierung der entsprechenden Morphologie und Verhaltensweisen der Hähne. Dieses Experiment macht deutlich, dass eine Vielzahl geschlechtsspezifischer Eigenschaften – wenn nicht sogar das Vollbild der Geschlechtsdifferenzierung – durch die Einwirkung von Hormonen oder hormonproduzierenden Organen determiniert wird. Dies spiegelt sich auch in den Wirkungen auf Gesundheits- und Krankheitsprozesse wider und bestimmt so auch die Gewebsreaktionen bei Schädigungsprozessen im ZNS. In der Vergangenheit wurden im Hinblick auf neuroprotektive Wirkungen insbesondere die Wirkungen von Östrogenen genauer untersucht.

## 16.1 Hormonelle Wirkungsmechanismen im ZNS

### 16.1.1 Zur physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Hormonen

Geschlechtsspezifische Einflussfaktoren auf die Hirnentwicklung und Hirnfunktionen wurden in einer Reihe von Studien untersucht. Entsprechend einem Großteil der Erkenntnisse bilden Hormone und die durch diese Hormone ausgeübten Wirkungen hier wesentliche Einflussfaktoren. Daher lag es nahe, den entsprechenden Einfluss von Hormonen oder Hormonentzug auch in pathophysiologischen Modellen in präklinischen Ansätzen weiter zu untersuchen. Im humanen Bereich war es dagegen möglich, z. B. die Auswirkungen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen auf verschiedenste Parameter einschließlich der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und auch Hirninfarkten weiter aufzuklären. Die diesbezügliche Diskussion im Hinblick auf benefizielle Effekte von Hormonen und speziellerweise von Östrogenen ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

Nach wie vor gibt es auch wenig Einigkeit darüber, welche spezifischen der pleiotropen Effekte der Hormone mit einem positiveren Verlauf im

Gesundheits- und Krankheitsfall verbunden sind. Trotz der detaillierten präklinischen Erkenntnisse über Hormone und ihre Wirkungsmechanismen ist es bisher nur in einigen Ansätzen gelungen, einzelne Wirkungswege auch mit spezifischen Verläufen zu verknüpfen und hier entsprechende Daten abzuleiten. Dies liegt sowohl an der Komplexität der Wirkungen von Hormonen mit direkten und indirekten zellulären und geweblichen Effekten als auch an der Komplexität der Regulationsvorgänge im Organismus, durch welche entsprechende Effekte auch im zeitlichen Verlauf wie z. B. in der präpubertären Periode oder im postmenopausalen Zeitfenster unterschiedlich vermittelt werden. Hier treffen Hormone auch auf der Gewebeseite auf zum Teil völlig unterschiedliche Voraussetzungen. Beispielhaft gilt dies für die differenzierte Ausprägung von unterschiedlichen Hormonrezeptoren: Hier können nicht nur für das gleiche Hormon in verschiedenen Zellen und Geweben unterschiedliche Rezeptorausstattungen nachgewiesen werden, sondern diese variieren während der unterschiedlichen zellulären und metabolischen Aktivitätszustände und in den jeweiligen Zellen und Geweben.

Dies ist insbesondere bei pathologischen Prozessen wie z. B. degenerativen Erkrankungen des ZNS oder bei akuten hirnschädigenden Ereignissen wie Durchblutungsstörungen z. B. bei ischä-

mischen oder hämorrhagischen Hirninfarkten von großer Bedeutung. Die komplexen Einwirkungen geschlechtsspezifischer Faktoren wie z. B. von Hormonen treffen hier nicht nur aufgrund des Entwicklungsstadiums des Organismus auf einen spezifischen Zell- und Gewebzustand, sondern darüber hinaus auf eine pathophysiologisch zeitlich differenziert ablaufende Schädigung, die durch prozesshaft ablaufende lokale und zeitliche Bedingungen charakterisiert ist. Gerade in diesem heterogenen Wirkungs- und Beziehungsgeflecht erscheint es sinnvoll, Substanzen und Einflussfaktoren spezifisch im jeweiligen zeitlichen Zusammenhang in Bezug auf die zu untersuchenden Wirkungseffekte und Effektorparameter zu definieren.

### 16.1.2 Pleiotrope Wirkungsmechanismen von Östrogenhormonen im ZNS

Die differenzierenden und differenzierten Effekte von Geschlechtshormonen auf das Hirngewebe im Verlauf der pränatalen und neonatalen Entwicklung sowie darüber hinaus wurden z. B. von Fitch et al. (1998) beschrieben. Neben Wirkungen, die über die klassischen intrazellulären Östrogenrezeptoren, den Östrogenrezeptor- $\alpha$  und den Östrogenrezeptor- $\beta$  vermittelt werden, konnten weitere und oftmals direkte Effekte auf Synaptogenese, exzitatorisch wirkende N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) und eine Reihe anderer Wirkungen einschließlich direkter Membranwirkungen und Wirkungen auf andere Neurotransmitter beschrieben werden (McEwen et al. 1999). So beeinflussen Östrogene auch die serotonergen, cholinergen und dopaminergen Systeme des Gehirns (O'Keane et al. 1991, 1992; Wieck et al. 1989).

Oft werden derartige Effekte auch durch indirekte Mechanismen vermittelt. So wird z. B. die Wachstumshormonsekretion während des Menstruationszyklus auch durch Östrogene in ausgeprägtem Maße beeinflusst, was zusätzlich wiederum auch die Aktivität anderer Neurotransmittersysteme des Gehirns verändert (Wieck et al. 1989). Insbesondere bestehen enge Beziehungen zwischen Östrogenen und dem cholinergen System, dessen Defektzustände wiederum in Zusammenhang mit physiologischen und pathologischen

Gedächtnisprozessen und damit auch dem Morbus Alzheimer gebracht werden (Luine 1985).

Da es sich beim endokrinen Wirkungsprinzip um einen sehr früh in der Entwicklung entstandenen Mechanismus handelt, der die Vermittlung von Fernwirkungen im gesamten Körper auf der Basis sekretierter Moleküle, der Hormone, umfasst, konnten in den Lebewesen in der weiteren Phylogenese eine Vielzahl von Effektormechanismen entstehen, die das Prinzip weiter bis auf die zelluläre Ebene hinab verfeinerten:

Zum einen üben Hormone wie Östrogene **direkte Wirkungen auf andere Moleküle** aus. Dazu zählen u. a. die antioxidativen Wirkungen von Östrogenen und auch anderen Hormonen (Übersicht bei Behl et al. 1999, 2000; Teepker et al. 2003; Vedder et al. 2000). Derartige Prozesse basieren auf direkten Interaktionen zwischen Östrogenen und anderen Molekülen, sog. **Redoxprozessen**. Andere direkte Wirkungen in Form von Molekülinteraktionen können zu karzinogenen Effekten führen (Zhu et al. 1993; Liehr et al. 1997; Zhu 2003; Brandlow u. Sepkovic 2004) oder in Wechselwirkungen mit antioxidativen Substanzen wie Glutathion einmünden (Gridley et al. 1998; Schmidt et al. 2002). Derartige Redoxinteraktionen mit Molekülen, die auf dem Austausch von Elektronen aufgrund der molekularen Affinitätsunterschiede beruhen, wurden damit spezifisch für Östrogene beschrieben, spielen jedoch vermutlich auch bei anderen Geschlechtshormonen wie Gestagenen und Testosteron eine direkte oder indirekte Rolle.

Weiterhin werden unterschiedlichste **Hormonwirkungen durch Hormonmetaboliten** vermittelt. Bei Östrogenen sind es hier z. B. die 2- oder 4-Hydroxyöstrogene, die differenziell ausgeprägte chemische Eigenschaften im Vergleich zu den Ausgangsmolekülen aufweisen, wie z. B. eine erhöhte antioxidative Wirkung (Teepker et al. 2003).

Derartige direkte, sog. **nongenomische Wirkungen** können den klassischen genomischen Effekten der Hormone, die in der Genregulation, d. h. einer direkten Beeinflussung der zellulären Genaktivität und der Proteinsynthese bestehen, gegenübergestellt werden. Entsprechende **genomische Effekte** wurden für alle Steroidhormone beschrieben und basieren auf dem Prinzip einer direkten Interaktion des Hormons mit intrazellulären Rezeptoren, die

weitere zelluläre Wirkungen auslösen. Der sog. **Hormonrezeptorkomplex** beeinflusst dann die Transkriptionsaktivität an bestimmten Genorten, den »steroidresponsiven Elementen« (SRE). Da diese Steuerungsvorgänge über eine Vielzahl von Hormonen und Hormonmetaboliten sowie eine Vielzahl von Rezeptoren auch wechselseitig beeinflusst werden und zum Teil gleichzeitig oder zell- oder gewebespezifisch auf eine Vielzahl von Körperzellen und Geweben einwirken, ist es vorstellbar, dass hier eine im Einzelnen unübersichtliche Vielfalt von Prozessen bereits durch die Einwirkung eines Hormons auf eine Zelle initiiert wird (z. B. Behl u. Holsboer 1999; Bora et al. 2005; Ikeda u. Inou 2004; Manthey u. Behl 2006). Diese Auslösung von komplexen Vorgängen bereits durch die Einwirkung lediglich eines Hormons macht die Geschlechtsdifferenzierung und die komplexen damit verbundenen Vorgänge zumindest vom Prinzip her erklär- und verstehbar.

Viele dieser Prozesse regeln sich selber (Autoregulation), so dass es zu zyklisierenden oder homöostatischen Regelkreisen kommt. Beispiele für **zyklisierende Regelkreise** sind der weibliche Zyklus und die damit verbundenen zyklisch wiederkehrenden Veränderungen, Beispiele für **homöostatische Prozesse** sind Vorgänge und stoffliche und biologische Gegebenheiten, die sich im Laufe der weiblichen und männlichen Entwicklung einstellen oder Prozesse, die z. B. Geburt und Schwangerschaft determinieren. Oft kommt es auch zu Wechselwirkungen zwischen homöostatischen und zyklisierenden Prozessen, die sich dann gegenseitig zum Teil in Form von labilen Gleichgewichten beeinflussen.

Nachdem ursprünglich bevorzugt geschlechtsdifferenzierende Wirkungen von Östrogenen während der Entwicklung und entsprechende strukturelle und funktionelle Effekte, die ebenfalls mittelbar zur Geschlechtsdifferenzierung beitragen, untersucht wurden, gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Daten, die klar belegen, dass Östrogene auch während des weiteren Lebenslaufes der Organismen kontinuierlich entscheidende Einflüsse auf eine Vielzahl von Geweben des Körpers ausüben. Dies betrifft auch das Gehirn. Hier beeinflussen Östrogene Differenzierung und Funktionen einzelner Neuronengruppen (McEwen 1999) – sogar differenziert im Verlauf des weiblichen Zyklus (Maguire et al. 2005; Dazzi et al. 2006).

Spezifisch werden in diesem Bereich weiterhin sog. »neurotrope«, »neuroprotektive« und auch »psychotrope oder psychoprotektive« Wirkungen beschrieben: Dabei bezeichnen **neurotrope** Wirkungen Effekte auf das Teilungsverhalten von Nervenzellen und deren Differenzierungseigenschaften. **Neuroprotektive** Wirkungen beschreiben direkte »Schutzwirkungen« von Hormonen auf Nervenzellen und -gewebe unter schädigenden Einflüssen. **Psychotrope** oder **psychoprotektive** Effekte werden mit oftmals positiven modulierenden Wirkungen auf Gefühl und Verhalten, z. B. über Effekte auf das serotonerge oder das dopaminerge Neurotransmittersystem, in Verbindung gebracht.

Auf der Basis der vorliegenden Daten ist es unmittelbar sinnvoll, geschlechtsspezifische Prozesse und damit auch die Geschlechtsspezifität von Schädigungsprozessen wie vaskulären Prozessen oder neurodegenerativen und neurotoxischen Prozessen mit Hormoneinwirkungen in Verbindung zu bringen. Exemplarisch sollen hier in der Folge einige hirnschädigende oder das Gehirn funktionell beeinträchtigende Ursachen und deren geschlechtsspezifische Ausprägung beschrieben werden.

## 16.2 Östrogenhormone und Krankheitsprozesse

### 16.2.1 Östrogene bei der Schizophrenie

Das Auftreten der Schizophrenie zeigt geschlechtsspezifische Häufigkeiten. So kommt es im Unterschied zum Verlauf bei Männern beim weiblichen Geschlecht zu zwei Häufigkeitsgipfeln mit vorausgehender verminderter Inzidenz und einem nachfolgenden erhöhten Auftreten der Erkrankung mit dem Eintreten der postpubertären Phase und der postmenopausalen Zeitperiode (Häfner et al. 1993; Häfner 2003; ► Kap. 18). Daraus wurde eine Schutzwirkung der Östrogene oder spezifisch weiblicher Einflussfaktoren abgeleitet.

Da sich auch psychopathologisch, d. h. im Hinblick auf die Ausprägung der Schizophrenie-typischen Denk- und Verhaltensstörungen, zeitlich spezifische Beziehungen zum weiblichen Zyklus herstellen lassen (Häfner 2003; Seeman 1997) sowie weitere Befunde bestehen, die auf einen engeren

Zusammenhang zwischen Hormonen, der schizophrenen Symptomatik an sich und dem zeitlichen Auftreten der schizophrenen Symptomatik deuten, erscheint hier ein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern – d. h. der Psychopathologie und hormonellen Veränderungen – zumindest möglich, wenn nicht sogar sehr wahrscheinlich.

Da die Schizophrenie aufgrund jüngster Erkenntnisse mit chronischen hirnpathologischen Veränderungen und insbesondere auch mit Veränderungen des Stoffwechsels **freier Radikale** in Verbindung gebracht wird (Doo et al. 1997), eröffnen sich auch in diesem Zusammenhang Hinweise auf weitere pathophysiologische Zusammenhänge: Östrogene zeigen sowohl direkte antioxidative und die Lipidperoxidation hemmende Wirkungen (Behl et al. 1995, 1997; Vedder et al. 1999; Simpkins et al. 2005), interagieren mit dem an antioxidativen Prozessen beteiligten Glutathion (Gridley et al. 1998; Schmidt et al. 2002) und induzieren darüber hinaus weitere antioxidative Systeme im ZNS (Schmidt et al. 2005). Im weiteren interagieren Östrogene mit dem in die Pathophysiologie der Schizophrenie involvierten wichtigen Neurotransmitter Dopamin, dessen Biosynthese auch mit Redoxprozessen in der Zelle gekoppelt ist (Dazzi et al. 2006).

Da freie Radikale auch wesentlich in andere Hirnfunktionsstörungen sowohl chronischer Art wie z. B. dem Morbus Alzheimer (Behl et al. 1997, 1998) als auch in die Pathophysiologie akuter Schädigungen wie den Schlaganfall (Moro et al. 2005) involviert sind, haben derartige Befunde auch Implikationen für eine Reihe weiterer Erkrankungen, die mit Störungen des Metabolismus sog. freier Radikale verbunden sind. Dies gilt letztlich für eine Vielzahl neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen, bei denen neurotoxische oder neurodegenerative Vorgänge eine Rolle spielen oder die in Störungen des antioxidativen Stoffwechsels und eine gesteigerte Oxidation der im ZNS vorhandenen Membranfette einmünden. Derartige prooxidative Vorgänge und die durch diese verursachten Schädigungen bilden oftmals kritische Endpunkte von pathologischen Prozessen, die meist bereits eine erhebliche Zellschädigung und damit verbundene Gewebeerstörung anzeigen.

Im Hinblick auf die Ergebnisse humaner Studien zu den Wirkungen von Östrogenen bei Schi-

zophrenie bleibt kritisch anzumerken, dass bei einer Vielzahl von Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Hormonersatztherapie (»hormone replacement therapy«, HRT), oft weder pharmakologisch einheitliche Östrogene noch eine Monotherapie mit Östrogenen zur Anwendung kam. Auch spezifische Wirkungsarten und -eigenschaften der verwendeten Substanzen wurden in diesen Studien in der Regel nicht berücksichtigt oder flossen nicht einmal in die Diskussion ein. Dies gilt z. B. für die vorliegenden antioxidativen Eigenschaften der einzelnen Östrogene oder Hormongemische und für die spezifischen Redoxkapazitäten der verwendeten Substanzen. Weitere Implikationen ergeben sich hier insbesondere in Bezug auf das scheinbar vermehrte Auftreten von Tumorerkrankungen in den untersuchten Gruppen. Gerade im Hinblick auf Östrogene wurden aus bestimmten präklinischen Studienansätzen auch tumorpromovierende Eigenschaften abgeleitet (Brandlow u. Sepkovic 2004; Seeger et al. 2006), die spezifisch durch einzelne Moleküle oder ihre Redoxzustände vermittelt werden können. Die verhältnismäßig geringen Zahlen des Anstiegs entsprechender Tumorerkrankungen, die mittlerweile durch neuere Daten darüber hinaus teilweise in Frage gestellt wurden (Dietel et al. 2005), machen deutlich, dass hier in Einzelfällen – unter Umständen bei vorliegender spezifischer Voraussetzung wie einer Prädisposition zum Tumorleiden – auch pathologische Wirkungen von Östrogenen zum Tragen kommen können.

Ähnliches gilt für die Wirkungen von Östrogenen auf das dopaminerge und serotonerge Neurotransmittersystem und seine Funktionen und Funktionsstörungen, die oft mit den sog. **psychotropen Wirkungen** der Hormone in Verbindung gebracht werden. Auch in diesem Bereich wäre es sinnvoll, einzelnen hormonellen Substanzen spezifische Wirkungen zuzuordnen und in klinischen Studien zu überprüfen, ob derartige präklinische Befunde durch die Ergebnisse der Studien reflektiert werden. Dies gilt insbesondere in Bezug auf die oftmals gestellte Behandlungsindikation für Östrogene oder eine Hormonersatztherapie, die zu einer Verbesserung entsprechender psychischer Defizite beitragen soll. Einzelne Daten deuten in der Tat darauf hin, dass Östrogengaben auch die kognitiven Funktionen im Störungsfall verbessern



können (Bieber und Cohen, 2001). Allerdings ist derzeit unklar, auf welchem detaillierten Wirkungsmechanismus die Effekte beruhen oder bei welchem Erkrankungszustand hier welche Art von Östrogenen wirksam und einsetzbar ist.

### 16.2.2 Östrogene beim Schlaganfall

#### Geschlechtsspezifische Krankheitsbedingungen und Verlaufsunterschiede

**Inzidenz.** Grundsätzlich nimmt die Schlaganfallhäufigkeit mit dem Alter zu. Dies bedeutet, dass der Schlaganfall im wesentlichen Patienten im höheren Lebensalter betrifft. Da die Lebenserwartung beim weiblichen Geschlecht zum Teil 10 Jahre oder mehr gegenüber Männern erhöht ist, ist der Schlaganfall beim weiblichen Geschlecht nominell von größerer Bedeutung. Dies betrifft zum einen die Inzidenz, d. h. das Auftreten des Schlaganfalls, der bei Frauen im höheren Lebensalter und damit ganz allgemein bei Frauen erhöht ist, andererseits auch die Todesfallrate nach Schlaganfall, die bei Frauen ungefähr doppelt so hoch ist wie bei Männern (Czlonkowska u. Kobajashi 2003). Dies hängt vermutlich ebenfalls mit dem höheren Lebensalter und dem daraus resultierenden veränderten körperlichen Grundzustand sowie der erhöhten Gesamtinzidenz zusammen.

**Risikofaktoren.** Die Risikofaktoren für den Schlaganfall sind bei Männern und Frauen ähnlich: Bluthochdruck, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Herzrhythmusstörungen, Herzerkrankung, vorherige Durchblutungsstörungen des Gehirns, Rauchen und Alkohol, erhöhtes Körpergewicht und verminderte körperliche Aktivität.

Aufgrund der vorgeschilderten epidemiologischen Besonderheiten, aber auch aufgrund einer Geschlechtsspezifität kommt es bei Frauen zu einer erhöhten Schlaganfallhäufigkeit bei Vorliegen dieser Risikofaktoren. Dies betrifft nicht nur die Todesfallrate, sondern auch das Ausmaß und die Häufigkeit körperlicher Einschränkungen. Als möglicher Faktor wurde erwogen, dass z. B. die Blutöstrogenkonzentration, die postmenopausal erheblich fällt, mit dieser erhöhten Anfälligkeit verbunden ist. Daher wurden verschiedene Studien initiiert, die die Auswirkungen einer Hormonersatztherapie auf die Schlaganfallhäufigkeit und den Verlauf nach Schlaganfall untersuchten. Im weiteren wurden in diese Studien auch Risikofaktoren miteinbezogen, die für einen Schlaganfall determinieren könnten.

Auf diese Untersuchungen soll daher in der Folge näher eingegangen werden.

Andere Ergebnisse, z. B. der **American Heart Association** (AHA 2002) zeigen, dass in Amerika, wo 40.000 Frauen pro Jahr einen Schlaganfall erleiden, bei Frauen eine erhöhte Inzidenz im Vergleich

#### Framingham-Studie

Eine der größten und immer noch laufenden Studien zur Frage des Geschlechts und der menopausalen Veränderungen sowie Störungen des ZNS bei Frauen ist die Framingham-Studie (<http://www.nhlbi-nih.gov/about/framingham/index.html>). Diese Studie wurde 1946 initiiert und hat zum Ziel, kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich des Schlaganfalls hinsichtlich ihres Auftretens und der damit verbundenen Faktoren zu untersuchen. Ergebnisse aus dieser Studie haben deutlich gemacht, dass Schlaganfälle bei Frauen später und mit teilweise geringerer Frequenz als bei Männern auftraten (Murabito 1995). Gerade das Ergebnis, dass

geschlechtsspezifische Unterschiede in den Gruppen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren am deutlichsten ausgeprägt waren, sich aber in der nächsten 10-Jahres-Gruppe (55–64 Jahre) deutlich annäherten (Wolf 1990), war von erheblicher Bedeutung für einen möglichen Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen. Ähnliche Effekte wurden auch durch andere Untersuchungen beschrieben (Stokes et al. 1987; Paganini-Hill 2001). Interessanterweise ist die Schlaganfallhäufigkeit grundsätzlich bei Männern höher als bei Frauen (Stegmayr et al. 1997) und nimmt mit dem Alter bei beiden Geschlechtern zu (Prencipe et al. 1997).

zu Männern besteht. Dies wurde von den Untersuchern mit der höheren Lebenserwartung der Frauen in Verbindung gebracht. Diese Ergebnisse werden auch durch weitere Daten gestützt, die zeigten, dass insbesondere bei Frauen, die älter als 85 Jahre waren, eine höhere Schlaganfallhäufigkeit auftritt (Barker u. Mullooly 1997). Diese Befunde blieben jedoch nicht unwidersprochen (Giroud et al. 1991). Damit wird deutlich, dass die Untersuchungssituation und das Lebensalter sowie andere Einflüsse einschließlich hormoneller Gegebenheiten die Schlaganfallinzidenz beeinflussen und hier je nach Untersuchungssituation zu unterschiedlichen Studienergebnissen führen.

Ähnliches gilt auch für Folgeerkrankungen wie die Depression (Kotila et al. 1998) sowie weitere funktionelle Einschränkungen, die nach dem Schlaganfallereignis auftraten (z. B. Leibson et al. 1998; Holroyd-Leduc et al. 2000; Di Carlo et al. 2003). Derartige Befunde würden die Hypothese eines breiteren Schutzes durch Östrogene unterstützen. Weiterhin würden sie mit der Annahme übereinstimmen, dass der **Östrogenschutz** bei Frauen in der Postmenopause und im Alter weitgehend wegfällt, während bei Männern über die Umwandlung von Testosteron in Östrogene auch im Alter eine gewisse – wenn auch verminderte – Synthese von Östrogenen erfolgt und hier mit einem entsprechenden Schutz verbunden ist. Ähnliche Annahmen würden auch durch Mortalitätsdaten gestützt, die darauf hindeuten, dass vor allem ältere Frauen eine erhöhte und geschlechtsspezifische Inzidenz für Todesfälle nach einer Hirnischämie zeigen (AHA 2002; Ayala et al. 2002). Diese Daten zeigten auch eine erhöhte prozentuale Todesfallhäufigkeit für Frauen im höheren Lebensalter auf (AHA 2002: 38,6% schlaganfallbedingete Todesfälle bei Männern und 61,4% bei Frauen).

### 16.2.3 Östrogene und andere Hormone bei der Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung tritt im höheren Lebensalter mit zunehmender Inzidenz auf und ist funktionell durch eine Einschränkung der Gedächtnisleistungen und der kognitiven Leistungen charakterisiert. Morphologisch kommt es zu einem

Untergang insbesondere cholinergener Neurone, die mit der Bildung von senilen Plaques und neurofibrillären Faserbündeln verknüpft ist. Funktionell ist Nervenwachstumsfaktor ein wesentlicher trophischer Faktor für diese cholinergenen Neurone; dieser wiederum wird auch von Östrogenen beeinflusst (Gibbs 1994). **Apolipoprotein E4** spielt für die Prozessierung des  $\beta$ -Amyloidproteins eine wesentliche Rolle, was im Hinblick auf genetische Faktoren von Bedeutung ist. Mit den direkten Wirkungen von Östrogenen auf die prooxidativen Effekte von  $\beta$ -Amyloidprotein (Behl et al. 1997) und die Effekte auf eine vermehrte metabolische Synthese der löslichen Form des Amyloidpräkursormoleküls gegenüber der unlöslichen Form, dessen vermehrte Bildung zum Morbus Alzheimer beiträgt (Xu et al. 1998; Jaffe et al. 1994), wurden Wirkungen von Östrogenen beschrieben, die eine Rolle bei dieser Erkrankung spielen. Im Weiteren scheinen indirekte benefizielle Effekte durch Interaktionen mit Apolipoprotein E4 (APOE4) vermittelt zu werden. So konnte gezeigt werden, dass eine Östrogensatztherapie die kognitiven Defizite insbesondere bei älteren Frauen, die APOE4 negativ sind, wesentlich verbessert (Yaffe et al. 2000).

Zusätzlich werden Effekte von Östrogenen auf **Nervenwachstumsfaktor** (NGF) beschrieben, der spezifisch das Wachstum cholinergener Neurone im Sinne eines neurotrophen Faktors fördert (Gibbs 1994; Granholm et al. 2002). Diese Daten korrelieren zum Teil auch mit klinischen Daten in Alzheimer-Patienten, die eine entsprechende Verbesserung der kognitiv-mnestischen Parameter unter einer Östrogentherapie nachweisen konnten (Fillit et al. 1986; Doraismay et al. 1997; ► Kap. 17). Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass zusätzlich vaskuläre Ereignisse bei der Alzheimer-Erkrankung eine Rolle spielen könnten. Auch für derartige Prozesse konnte gezeigt werden, dass Östrogene hier spezifische Effekte ausüben können (Rodin u. Thomas 2001).

### 16.2.4 Östrogene und andere neurologische Erkrankungen

#### Migräne

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung, die auch eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

zeigt. Sie tritt 2- bis 3-mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Im weiteren ist Migräne oft mit psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsie und auch dem Schlaganfall insbesondere in Frauen unterhalb des 45. Lebensjahrs vergesellschaftet. Dies macht deutlich, dass hier den verschiedenen Krankheitsarten ähnliche Ursachen zugrunde liegen könnten. Gemeinsame Mechanismen, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden könnten, sind Elektrolytveränderungen infolge von Hormonen, eine vermehrte Erregbarkeit des Gehirns sowie veränderte Transmittersysteme wie z. B. des exzitatorischen Systems (NMDA, N-Methyl-D-Aspartat, NMDA) oder des GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-ergen Systems. Dabei konnte u. a. gezeigt werden, dass Östrogene mit dem exzitatorischen NMDA-System interagieren (El-Bakri et al. 2004) und so die Erregbarkeit der Nervenzellen modulieren. Progesteron, ein weiteres Hormon, und seine Derivate sowie die sogenannten Neurosteroiden modulieren dagegen inhibitorische GABA-erge Wirkungen (Wetzel et al. 1999).

### Morbus Parkinson

Auch im Hinblick auf die Parkinson-Erkrankung ist ein Zusammenhang mit den Wirkungen von Östrogenen wahrscheinlich. Dieser konnte u. a. für die klinische Symptomatik hergestellt werden (Shulman 2002; Cyr et al. 2002) und beruht zumindest teilweise wahrscheinlich auf einer direkten Interaktion mit dem Dopaminsystem. Weiterhin sind freie Radikale in die Pathophysiologie des Morbus Parkinson involviert. Es ist hinreichend bekannt, dass Östrogene ebenfalls mit freien Radikalen in der Zelle und auch in dopaminergen Neuronen interagieren können. Des Weiteren konnte molekulargenetisch gezeigt werden, dass Gene, die in die Entstehung der familiären Formen des Morbus Parkinson involviert sind, auch durch Östrogene beeinflusst werden können. Dies gilt z. B. für den Ubiquitin-medierte Stoffwechselweg der Proteindegradation (Ikeda u. Inohue 2004), wenn auch bisher nicht für das  $\alpha$ -Synuclein. Insbesondere letzteres ist auch in die Alzheimer-Erkrankung involviert (Trujanovski et al. 2002).

### Traumatische Hirnverletzungen

Nach traumatischen Hirnverletzungen (Neurotrauma) wurde für Frauen ein besserer Verlauf im Vergleich zu Männern beschrieben. Dies könnte mit direkten antioxidativen Wirkungen der Östrogene sowie entsprechenden Wirkungen von Progesteron verbunden sein (Roof u. Hall 2000; Baire et al. 2004).

Insbesondere für die Lipidperoxidation, einen Endpunkt einer großen Zahl von Hirnschädigungen, konnten geschlechtsspezifische Effekte gezeigt werden (Bayir et al. 2004; Grosswasser et al. 1998). Hier wurde deutlich, dass bei Frauen lediglich die Hälfte lipid-prooxidativer Prozesse nachweisbar war, wie sie bei Männern gefunden werden konnte (75,4 gegenüber 154,8). Dies korreliert sehr gut mit tierexperimentellen (Roof u. Hall 1993, 2000) und präklinischen Daten, die einen entsprechenden **antioxidativen Effekt von Östrogenen** auch im menschlichen Hirngewebe nachweisen konnten (Vedder et al. 1999).

## 16.3 Neuroprotektive Wirkungen von Östrogenen

### 16.3.1 Der Einfluss einer Östrogenersatztherapie auf hirnschädigende Ereignisse

**Herz-und-Östrogen/Progesteron-Ersatztherapie-Studie (HERS).** Die HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) untersuchte als erste randomisierte Studie die Wirkungen einer kombinierten Östrogenersatztherapie (Östrogen und Medroxyprogesteroneazetat) auf koronare und zentrale beeinträchtigende Ereignisse. Hier ergab sich keine Erniedrigung des Risikos für entsprechende Ereignisse wie z. B. den Schlaganfall oder transitorisch-ischämische Attacken (TIA), jedoch eine dreifach erhöhte Häufigkeit venöser Thromboembolien (Hulley et al. 1998). Interessanterweise zeigte sich hier, dass die hormonsubstituierten Patientinnen ein initial erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse aufwiesen, das jedoch in späteren Jahren im Vergleich zur Gesamtgruppe abnahm. Diese Befunde könnten in dem Sinne interpretiert werden, dass das System unter be-

stimmten Umständen mit einer erhöhten initialen Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen reagiert, sich dann jedoch unter chronischer Gabe – unter Umständen auch nur während eines gewissen Zeitraumes – stabilisiert und hier einen gewissen Schutz bietet. Allerdings konnten derartige Befunde in der zugehörigen Follow-up-Studie nach sechs und acht Jahren nicht mehr bestätigt werden (Grady et al. 2002), so dass insgesamt für eine Kombinationstherapie von Östrogenen und Progesteron keine klaren protektiven Effekte nachgewiesen werden konnten.

**Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST).** In einer weiteren Studie, die die Zusammenhänge zwischen Östrogengabe und Schlaganfall untersuchte (Women's Estrogen for Stroke Trial; Viscoli et al. 2001) wurden vorwiegend ältere Frauen eingeschlossen, die bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen (TIA oder Schlaganfall 90 Tage vor Studieneinschluss). Hier ergab sich eine Erhöhung der Todesfälle nach Schlaganfällen unter der alleinigen Therapie mit Östradiol. In dieser Studie wurde 17- $\beta$ -Östradiol verwendet; es konnten somit keine Befunde erhoben werden, die die Annahme einer entsprechenden protektiven Wirkung der Substanz im Hinblick auf Schlaganfälle oder andere ischämische Ereignisse unterstützten.

**Women's Health Initiative (WHI).** Auch in der WHI-Studie (<http://www.nhlbi.gov/whi/>) beinhalteten zwei Behandlungsarme eine Hormonersatztherapie; zum einen erhielten Frauen mit einer vorherigen Hysterektomie randomisiert Plazebo oder Östrogene, zum anderen wurde eine Gruppe Frauen mit einem intakten Uterus mit einem Plazebo oder einer Östrogen-Progesteron-Kombination behandelt. Letztere Therapie wurde 2005 abgebrochen, da unter der kombinierten Östrogen- und Progesterontherapie eine erhöhte Häufigkeit von Tumorerkrankungen der weiblichen Brust und eine erhöhte Schlaganfallinzidenz gefunden wurden (Rossouw et al. 2002). Die weiteren »Outcome-Parameter« ergaben ebenfalls keine eindeutigen positiven Befunde, sondern zeigten zusammengefasst ebenfalls eher negative Effekte, z. B. im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse oder pulmonale Embolien.

Damit ergibt sich zusammenfassend trotz der vielen Einzelfallbeobachtungen aus dem klinischen Bereich auf der Basis der derzeit vorliegenden Studien keine klare oder gar eindeutige Datenlage im Hinblick auf neuroprotektive Effekte einer Hormonersatztherapie mit Östrogenen oder einer Kombinationsbehandlung mit Östrogen und Progesteron auf Schlaganfallereignisse oder das Auftreten transitorisch-ischämischer Attacken bei älteren Frauen. Andererseits machen die vorliegenden Studien deutlich, dass eine Reihe von moderierenden Einflussparametern wie z. B. Effekte nach einer akuten Gabe oder Effekte unter prolongierter Gabe einschließlich der noch vorliegenden Restaktivität von Östrogenen hier durchaus eine Rolle spielen könnten.

### 16.3.2 Neuroprotektion durch Östrogene in Tiermodellen mit fokaler und globaler Hirnischämie

Aus einer Reihe von klinischen Beobachtungen wird deutlich, dass Frauen im mittleren Lebensalter einen besseren Verlauf und eine geringere Inzidenz von Hirnschädigungen aufweisen, wenn sie unter entsprechenden Bedingungen mit Männern verglichen werden. Ähnliches gilt auch für Tiere wie z. B. Nager und insbesondere weibliche Tiere. Dies führte zu entsprechenden experimentellen Ansätzen, um die zugrunde liegenden Faktoren weiter zu charakterisieren. So konnte z. B. nachgewiesen werden, dass in weiblichen Nagern spontane vaskulär bedingte Schlaganfallereignisse mit Todesfolge mit geringerer Häufigkeit als in männlichen Tieren auftraten. Eine Ovariectomie führte zu einer erhöhten Häufigkeit, die durch eine nachfolgende Östrogensubstitution wieder vermindert werden konnte. Dies ergibt sich aus den Arbeiten von McCullough u. Hurn (2003), wird jedoch auch durch andere Daten belegt (Yamori et al. 1976; Alkayed et al. 1998).

Entsprechende weiterführende Untersuchungen beinhalteten sowohl eine totale dauerhafte Unterbindung der Blutzufuhr durch Verschluss der mittleren Zerebralarterie (Arteria cerebri media beim Menschen) oder durch einen zeitlich begrenzten, sog. transienten Verschluss, um hier auch

Reperfusionsteile mit zu simulieren. Bei all diesen Untersuchungen, die zusammengefasst z. B. bei McCullough u. Hurn (2003) dargestellt sind, ergab sich, dass eine Ausschaltung der östrogenvermittelten Wirkungsstrecken durch Ovariectomie, Rezeptorantagonisten oder die Verwendung von älteren Tieren (reproduktive Seneszenz) dazu führte, dass entsprechende Ausfälle in vermehrter Häufigkeit auftraten (Alkayed et al. 1998; Sawada et al. 2000; Alkayed et al. 2000). Die chronische oder akute Östrogengabe dagegen führte zu ausgeprägten Verbesserungen gegenüber dem östrogendefizienten Status unter nahezu allen Bedingungen (Übersicht bei McCullough u. Hurn 2003). Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere 17- $\beta$ -Östradiol, das physiologische Östrogen, hier entsprechende protektive Effekte zeigte. Kaum untersucht wurden unter diesen Bedingungen kombinierte Hormonpräparate, z. B. Östrogene und Progesterone, wie sie oft bei der Hormonersatztherapie zur Anwendung kommen.

In weiteren Studien konnte auch für männliche Tiere gezeigt werden, dass hier eine Östrogensubstitution entsprechende positive Wirkungen zeigt. Dabei ergab sich, dass die physiologischen Bedingungen, d. h. die Bedingungen, unter denen Östrogene im Organismus vorhanden sind, bei weiblichen Tieren nicht mehr durch zusätzliche Östrogengabe verstärkt werden konnten, während bei männlichen Tieren nach Östrogensubstitution ein zusätzlicher Effekt nachweisbar war. Im weiteren konnten spezifische Bedingungen analysiert werden, die deutlich machen, dass unterschiedlichste Mechanismen wie vaskuläre Effekte, gliale Effekte, d. h. Wirkungen auf die Gliazellen des ZNS, und Effekte auf den Intermediärstoffwechsel im Hinblick auf die Schädigungsereignisse und die Wirksamkeit von Östradiol unter diesen definierten Ischämiebedingungen von Bedeutung sind. Auch konnten einzelne morphologische Eigenarten der Effekte herausgearbeitet werden, so z. B. ein erhöhter nekrotischer Zelltod unter Östrogengabe in der hippocampalen CA1-Region (Harukuni et al. 2001).

Damit wird deutlich, dass bei den Wirkungen von Östrogenen unter Ischämiebedingungen entsprechende neuroprotektive Effekte tier- und zellexperimentell nahezu ausnahmslos nachgewiesen

werden konnten. Es wird aus diesen Ansätzen aber auch deutlich, dass die spezifische Definition von den experimentellen Bedingungen, unter denen die Substanzen gegeben werden, die chemische Definition der Hormone, sowie die Definition der Zeitintervalle, in denen diese verabreicht werden, von entscheidender Bedeutung sind. Erst eine rigorose Definition dieser Bedingungen im humanen System – die jedoch aus praktikablen Erwägungen sehr schwierig sein wird – könnte hier zu klareren experimentellen Verhältnissen und entsprechenden aussagekräftigeren Daten führen. Insbesondere bleibt zu bemerken, dass Östrogene derzeit nicht in der Akutbehandlung des Schlaganfalls eingesetzt werden, sondern lediglich die Auswirkung einer chronischen Gabe von Östrogenen wie z. B. einer Hormonersatztherapie auf die entsprechenden Schlaganfallparameter und die funktionellen Ergebnisse unter diesen Bedingungen beschrieben werden. Daher wird es notwendig sein, sich in Zukunft weiter von beiden Seiten – d. h. der klinischen und der präklinischen Ebene – an die optimalen Bedingungen einer Östrogengabe heranzuarbeiten, um benefizielle Effekte zu klären und diese für die Therapie verfügbar zu machen.

## 16.4 Ausblick

Die vorhandenen Daten machen deutlich, dass es markante Geschlechtsunterschiede in Bezug auf hirnschädigende Ereignisse gibt. Eine Vielzahl von Daten sprechen dafür, dass die Ausprägung und der Verlauf von hirnschädigenden Ereignissen beim weiblichen Geschlecht milder verlaufen und im Hinblick auf die Prognose als besser zu beurteilen sind als beim männlichen Geschlecht. Auch ist die Inzidenz pathologischer Ereignisse ganz allgemein bei Frauen und unter Östrogensubstitution zumindest im Tierexperiment beim weiblichen Geschlecht geringer ausgeprägt.

Dies ändert sich jedoch, wenn es zu einer Verminderung der zirkulierenden Östrogene kommt, wie es in der Menopause der Fall ist. Dann kommt es bei Frauen zu einer erhöhten Inzidenz und schwereren Krankheitsverläufen. Entsprechende Effekte sind bei Männern schwerer nachweisbar. Dies ist experimentell darin begründet, dass die

Östrogenspiegel zwar in der Andropause abfallen, jedoch immer noch ausreichend Östrogene aus den verbliebenen Androgenen produziert werden. Allerdings kommt es zu funktionellen Einschränkungen beim männlichen Geschlecht, falls Testosteron nicht mehr – z. B. durch ein verminderte oder fehlende Tätigkeit des Enzyms Aromatase – zu Östrogenen umgewandelt wird (Balthazart et al. 2004; Bimonte-Nelson et al. 2003).

Aus der Gruppe der Geschlechtshormone wirken insbesondere Östrogene im Krankheitsfall über eine Vielzahl von Mechanismen zytoprotektiv: Dieses gilt für die Beeinflussung von Stoffwechselwegen, die Interaktion mit Wachstumsfaktoren und metabolischen intrazellulären Vorgängen, die Interaktion mit Transmittersystemen sowie die generellen Effekte auf den Zellstoffwechsel durch genomische und direkte membranäre Mechanismen. Auch direkte antioxidative Wirkungen entweder im Zellstoffwechsel, beim Stoffwechsel von Neurotransmittern wie dem Dopamin oder direkt im Hirngewebe in Zusammenhang mit der Beeinflussung der Lipidperoxidation sind hier von Bedeutung. Im Hinblick auf Progesteron spielen u. a. antiexzitatorische Mechanismen eine Rolle, wie sie direkt durch dieses Hormon und seine Metaboliten ausgeübt werden.

Aufgabe der Zukunft wird es sein, pathophysiologische Hauptstoffwechselwege herauszuarbeiten, deren Beteiligung auch in klinischen Krankheitsmodellen und Studien entsprechend berücksichtigt werden kann. Gleichzeitig wird zwischen den eher physiologischen Verhältnissen zugeordneten Wirkungsbedingungen der Hormone oder den eher pathophysiologischen Verhältnissen zugeordneten Bedingungen, d. h. den hormonelle Effekten unter Krankheits- oder Gesundheitsbedingungen, zu unterscheiden sein (z. B. Liehr 1984; Dykens et al. 2005; Jefcoate et al. 2000). Bedeutsame Modulationsfelder für definierte Substanzen, Hormone und Hormonderivate könnten hier z. B. die Beeinflussung der neurozellulären Erregbarkeit, die Wechselwirkungen mit pro- und antioxidativen Prozessen einschließlich der Lipidperoxidation, Effekte auf zelluläre Intermediärprozesse wie den Kalziumstoffwechsel sowie Effekte auf Transmittersysteme wie das cholinerge System, das serotonerge und das dopaminerge System sowie das

NMDA-System und das GABA-erge System darstellen. All diese Prozesse sind unter Gesundheitszuständen beeinflussbar und werden durch homöostatische und zyklische Prozesse moduliert. Bei Erkrankungen oder im präklinischen Vorstadium wirken derartige Prozesse in einer hierarchischen Weise kompensatorisch. Diese betrifft zunächst rein funktionelle Aspekte und mündet später in strukturelle Veränderungen, wie sie durch eine vermehrte Produktion von unlöslichem  $\beta$ -Amyloid, vermehrte prooxidative Prozesse und eine vermehrte Lipidperoxidation mit dem damit verbundenen zeitlich später auftretenden Zelluntergang wiedergespiegelt werden.

Zur pharmakologischen Dissektion dieser Pathomechanismen und Wirkungsbedingungen müssen Substanzen entwickelt werden, die mit den einzelnen Teilprozessen spezifisch interagieren und unter Umständen in den entsprechenden zeitlichen Fenstern zur positiven Beeinflussung der pathologischen Vorgänge appliziert werden können. Weiterhin wird es notwendig sein, präklinische und molekulare Erkenntnisse zur Theoriebildung und zum detaillierten experimentellen Studiendesign heranzuziehen, um diese dann an soweit wie möglich definierten hochkomplexeren biologischen Systemen einschließlich des Menschen weiter herauszuarbeiten. Erst derartige Ansätze werden es ermöglichen, die äußerst komplexen Wirkungen von Hormonen und insbesondere Östrogenen auf den verschiedensten Ebenen weiter aufzuklären.

#### Fazit

Hormone üben vielfältige Wirkungen auf den Organismus aus. Sie sind nicht nur entscheidend in physiologische Vorgänge involviert, sondern beeinflussen auch pathophysiologische Prozesse und Krankheiten auf den verschiedenen Ebenen von der Zelle bis hin zu koordinierenden und übergreifenden Wirkungen auf den Gesamtorganismus.

Insbesondere für die Gruppe der Östrogene wurden dabei benefizielle Wirkungen bei den unterschiedlichsten Krankheiten beschrieben, und zwar sowohl auf die zelluläre Ebene in Form von sog. zyto- oder neuroprotektiven



Effekten als auch mit sog. psychoprotektiven Auswirkungen auf die Verhaltensebene. Die zugrunde liegenden Effektormechanismen sind dabei in ihrer Gesamtheit derzeit noch weitgehend unklar, obwohl eine Vielzahl von präklinischen Ansätzen auch verschiedene, in diesem Zusammenhang relevante Stoffwechselwege detaillierter beschreiben konnten.

Dabei wurden unter anderem Zusammenhänge zwischen metabolischen Effekten und vaskulären ZNS-Erkrankungen – wie z. B. der zerebralen Ischämie und der zerebralen Blutung –, der Schizophrenie, dem Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen sowie der Migräne und neurotraumatologischen Schädigungen beschrieben.

Zukünftig wird es notwendig sein, anhand der vorliegenden Daten Parameter zu definieren, die die Untersuchung der spezifischen Auswirkungen von einzelnen Hormonen auf relevante Krankheitsprozesse sowohl im Hinblick auf die pathophysiologische Relevanz als auch auf zukünftige therapeutische Aspekte erlauben.

## Literatur

- AHA (American Heart Association) (2002) Heart Disease and Stroke Statistics – 2003. Update. American Heart Association, Dallas
- Alkayed NJ et al. (1998) Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke* 29:159–165
- Alkayed NJ et al. (2000) Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. *Stroke* 31:161–168
- Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, Mensah GA (2002) Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age. 1995–1998. *Stroke* 33: 1197–1201
- Bayir H, Marion DW, Puccio AM, Wisniewski SR, Janesko KL, Clarks RS, Kochanek PM (2004) Marked gender effect on lipid peroxidation after severe traumatic brain injury in adult patients. *J Neurotrauma* 21:1–8
- Barker WH, Mullooly JP 1997. Stroke in a defined elderly population. 1967–1985: A less lethal and disabling but no less common disease. *Stroke* 28: 284–290.
- Behl C (1997) Amyloid beta-protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res* 290:471–480 (review)
- Behl C, Holsboer F (1998) Oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease and antioxidant neuroprotection. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66:113–121 (German review)
- Behl C, Holsboer F (1999) The female sex hormone oestrogen as a neuroprotectant. *Trends Pharmacol Sci* 20:441–444 (review)
- Behl C, Manthey D (2000) Neuroprotective activities of estrogen: an update. *J Neurocytol* 29:351–358. (review)
- Behl C, Widmann M, Trapp T, Holsboer F (1995) 17-beta estradiol protects neurons from oxidative stress-induced cell death in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 216:473–482
- Behl C, Skutella T, Lezoualch F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F (1997) Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 51:535–541
- Bieber EJ, Cohen DP (2001) Estrogens and hormone replacement therapy: is there a role in the preservation of cognitive function? *Int J Fertil Womens Med* 46:206–209
- Bimonte-Nelson Ham Singleton RS, Nelson ME, Eckman CB, Barber J, Scott TY, Granholm AC (2003) Testosterone, but not nonaromatizable dihydrotestosterone, improves working memory and alters nerve growth factor levels in aged male rats. *Exp Neurol* 181:301–312
- Bora SH, Liu Z, Kecojovic A, Merchenthaler I, Koliatsos VE (2005) Direct, complex effects of estrogens on basal forebrain cholinergic neurons. *Exp Neurol* 194:506–522
- Brandlow HL, Sepkovic DW (2004) Steroids as procarcinogenic agents. *Ann NY Acad Sci* 1028:216–232 (review)
- Cyr M, Calon F, Morissette M, Di Paolo T (2002) Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Psychiatry Neurosci* 27:12–27 (review)
- Czcionkowska A, Kobayashi A (2003) Does gender exert influence on stroke? *Neurol Neurochir Pol* 37 (Suppl 3):51–62
- Dazzi L, Seu E, Cherchi G, Barbieri PP, Matzeu A, Biggio G (2007) Estrous cycle-dependent changes in basal and ethanol-induced activity of cortical dopaminergic neurons in the rat. *Neuropsychopharmacology* 32:982–901
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D; European BIOMED Study of Stroke Care Group (2003) Sex difference in the clinical presentation resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: Data from a multinational hospital-based registry. *Stroke* 34:1114–1119
- Dietel M, Lewis MA, Shapiro S (2005) Hormone replacement therapy: pathological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod* 20:2052–2060
- Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Kruger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuenod M (2000) Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 12:3721–3728
- Doraismay PM, Krishen A, Martin WL et al. (1997) Gender concurrent oestrogen use and cognition in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 40:34–37
- Dykens JA, Moos WH, Howell N (2005) Development of 17-alpha-estradiol as a neuroprotective therapeutic agent: rationale and results from a phase I clinical study. *Ann NY Acad Sci* 1052:116–135 (review)

- El-Bakri NK, Islam A, Zhu S, Elhassan A, Mohamed A, Winblad B, Adam A (2004) Effects of estrogen and progesterone treatment on rat hippocampal NMDA receptors: relationship to Morris water maze performance. *J Cell Mol Med* 8:537–544
- Fillit H, Weinreb H, Cholst I et al. (1986) Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 11:337–345
- Fitch H, Denenberg V (1998) A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behav Brain Sci* 21:311–352
- Gibbs RB (1994) Estrogen and nerve growth factor-related systems in brain. Effects on basal forebrain cholinergic neurons and implications for learning and memory processes and aging. *Ann NY Acad Sci* 743:165–196; discussion 197–199 (review)
- Giroud M, Milan C, Beuriat P, Gras P, Essayagh E, Arveux P, Dumas R (1991) Incidence and survival rates during a two-year period of intracerebral and subarachnoid hemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischemic attacks. The Stroke Registry of Dijon: 1985-1989. *Int J Epidemiol* 20:892–899
- Granholt AC, Ford KA, Hyde LA, Bimonte HA, Hunter CL, Nelson M, Albeck D, Sanders LA, Mufson EJ, Crnic LS (2002) Estrogen restores cognition and cholinergic phenotype in an animal model of Down syndrome. *Physiol Behav* 77:371–385
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hullery S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group (2002) Cardiovascular disease outcome during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:49–57
- Gridley KE, Green PS, Simpkins JW (1998) A novel, synergistic interaction between 17  $\beta$ -Estradiol and glutathione in the protection of neurons against  $\beta$ -Amyloid 25-35-Induced toxicity in vitro. *Molecular Pharmacology* 54:874–880
- Harukuni et al (2001) Deleterious effect of  $\beta$  estradiol in a rat model of transient forbrain ischemia. *Brain Res* 900:137–142
- Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV (2000) Sex differences an similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke* 31:1833–1837
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280:605–613
- Ikeda K, Inou S (2004) Estrogen receptors and their downstream targets in cancer. *Arch Histol Cytol* 67:435–442
- Jaffe A, Toran-Allerand D, Greengard P et al. (1994) Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid  $\beta$  precursor protein. *J Biol Chem* 269:13065–13068
- Jefcoate CR, Liehr JG, Santen RJ, Sutter TR, Yager JD, Yue W, Santner SJ, Tekmal R, Demers, Pauley R, Naftolin F, Mor G, Bernstein L (2000) Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens. *J Natl Cancer Inst Monogr* 27:95–112 (review); *J Cancer Prev* 6:3–10 (review)
- Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M (1998) Depression after stroke: Results of the FINNSTROKE Study. *Stroke* 29:368–372
- Leibson CL, Ransom JE, Brown RD, O'Fallon WM, Hass SL, Whisnant JP (1998) Stroke-attributable nursing home use. *Neurology* 51:163–168
- Liehr JG (1984) Modulation of estrogen-induced carcinogenesis by chemical modifications. *Arch Toxicol* 55:119–122
- Liehr JG (1997) Dual role of oestrogens as hormones and pro-carcinogens: tumour initiation by metabolic activation of oestrogens. *Eur J Cancer Prev* 6: 3–10
- Luine V (1998) Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 89:484–490
- Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I (2005) Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci* 8:797–804
- Manthey D, Behl C (2006) From structural biochemistry to expression profiling: neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience* 138:845–850 (review)
- Mc Ewen BS (1999) The molecular and neuroanatomical basis for oestrogen effects in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1790–1797
- Moro MA, Almeida A, Bolanos JP, Lizasoain I (2005) Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. *Free Radic Biol Med* 39:1291–304
- Murabito JM (1995) Women and cardiovascular disease: Contributions from the Framingham Heart Study. *J Am Med Womens Assoc* 50:35–39, 55
- O'Keanne V, Dinan TG (1992) Sex steroid effects on growth hormone response to pyridostigmine throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 75:11–14
- O'Keane V, O'Hanlan M, Webb M et al. (1991) d-Fenfluramine/prolactin response throughout the menstrual cycle evidence for an oestrogen-induced alteration. *Clin Endocrinol* 34:289–292
- Paganini-Hill A (2001) Hormone replacement therapy and stroke: Risk protection or no effect? *Maturitas* 38:243–261
- Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F (1997) Stroke disability and dementia. Results of a population survey. *Stroke* 28:531–536
- Rhodin JA, Thomas T (2001) A vascular connection to Alzheimer's disease. *Microcirculation* 8:207–220
- Roof RL, Hall ED (2000) Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* 17:367–388
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ocker J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321–333
- Sawada M et al. (2000) Estrogen receptor antagonist ICI 182,780 exacerbates ischemic injury in female mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:112–118



- Schmidt AJ, Krieg JC, Vedder H (2005) Antioxidative and steroid systems in neurological and psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry* 6:26–35 (review)
- Schmidt AJ, Krieg JC, Vedder H (2002) Differential effects of glucocorticoids and gonadal steroids on glutathione levels in neuronal and glial cell systems. *J Neurosci Res* 67:544–550
- Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO (2006) Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas* 54:72–77
- Seeman MV (1997) Psychopathology in women and man; focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641–1647
- Shulmann LM (2002) Is there connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 8:289–285
- Stegmayr B, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Thorvaldsen P, Tuomilehto J (1997) Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project: An ecological study of 18 populations. *Stroke* 28:1367–1374
- Stokes J 3<sup>rd</sup>, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LD, D'Agostino RB (1987) The relative importance of selected risk factors for the various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 75 (6 Pt 2):V 64–V73
- Teepker M, Anthes N, Fischer S, Krieg JC, Vedder H (2003) Effects of oxidative challenge and calcium on ATP-levels in neuronal cells. *Neurotoxicology* 28:19–26
- Teepker M, Anthes N, Krieg JC, Vedder H (2003) 2-OH-estradiol, an endogenous hormone with neuroprotective functions. *J Psychiatr Res* 37:517–523
- Trojanowski JQ (2002) Emerging Alzheimer's disease therapies: focusing on the future. *Neurobiol Aging* 23:985–990
- Vedder H, Anthes N, Stumm G, Wurz C, Behl C, Krieg JC (1999) Estrogen hormones reduce lipid peroxidation in cells and tissues of the central nervous system. *J Neurochem* 72:2531–2538
- Vedder H, Teepker M, Fischer S, Krieg JC (2000) Characterization of the neuroprotective effects of estrogens on hydrogen peroxide-induced cell death in hippocampal HT22 cells: time and dose-dependency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:120–127
- Wetzel CH, Vedder H, Holsboer F, Zieglgansberger W, Deisz RA (1999) Bidirectional effects of the neuroactive steroid tetrahydrodeoxycorticosterone on GABA-activated Cl<sup>-</sup> currents in cultured rat hypothalamic neurons. *Br J Pharmacol* 127:863–868
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ (2001) A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345(17):1243–1249
- Wieck A, Hirst AD, Kumar R et al. (1989) Growth hormone secretion by human females markedly affected by menstrual cycle phase. *Br J Clin Pharmacol* 27:700–701
- Wolf PA (1990) An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 21 (Suppl II):4–6
- Xu H, Guoras GK, Greenfield JP, et al. (1998) Oestrogen reduces neuronal generation of Alzheimer  $\beta$  amyloid peptides. *Nature Med* 4:447–451
- Yaffe K, Haan M, Byers A, et al. (2000) Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interactions. *Neurology* 54:1949–1954
- Yamori Y, et al. (1976) Proceedings prophylactic trials for stroke in stroke-prone SHR; effect of sex hormones. *Jpn. Heart J* 17:404–406
- Zhu BT, Roy D, Liehr JG (1993). The carcinogenic activity of ethinyl estrogens is determined by both their hormonal characteristics and their conversion to catechol metabolites. *Endocrinology* 132:577–583
- Zhu BT (2003) Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer. *Int J Oncol* 22:499–508

# Demenz bei Frauen und Männern: das gleiche Problem?

*Miriam Kunz, Stefan Lautenbacher*

- 17.1 Einführung – 284**
- 17.2 Geschlechtsunterschiede in der Alzheimer-Demenz – 284**
  - 17.2.1 Prävalenz – 285
  - 17.2.2 Inzidenz – 285
  - 17.2.3 Kognitive Leistungseinbußen – 286
  - 17.2.4 Psychopathologische Auffälligkeiten – 287
- 17.3 Zugrunde liegende Mechanismen der Geschlechtsunterschiede – 288**
  - 17.3.1 Endokrinologische Ursachen – 288
  - 17.3.2 Genetische Ursachen – 290
- 17.4 Geschlechtsunterschiede in anderen Demenzformen – 291**
- Literatur – 292**



»Sehen wir uns genötigt, das Weib für schwachsinnig im Vergleiche mit dem Manne zu erklären, so ist damit doch nichts zum Nachtheile des Weibes gesagt.«

(aus P. J. Möbius 1903, S. 30 »Über den physiologischen Schwachsinn des Weibes«)

## 17.1 Einführung

Die erhebliche Steigerung der individuellen Lebenserwartung im 20. Jahrhundert hat den Bevölkerungsaufbau in den Industrienationen nachhaltig verändert, so dass ältere Menschen einen immer größer werdenden Teil der Bevölkerung ausmachen. Eine der Folgen hiervon ist auch ein Anstieg altersassoziierter Erkrankungen in unserer Gesellschaft. Eine der wohl wichtigsten Gruppen der altersassozierten Erkrankungen sind die Demenzerkrankungen.

Die möglichen Ursachen einer Demenz sind vielfältig und umfassen neurodegenerative und vaskuläre Prozesse, ernährungsbedingte Mangelerscheinungen sowie internistische Erkrankungen. Gebräuchlich ist jedoch die grobe Unterteilung der Demenz in primär degenerative und vaskuläre Demenzformen (Diehl 2003). Während der neuronale Zelluntergang bei den primär degenerativen Erkrankungen wesentlich durch intra- und extrazelluläre Proteinablagerungen verursacht wird, so sind Erkrankungen der Hirngefäße an der Entstehung der vaskulären Demenz beteiligt. Gemeinsam ist allen Demenzformen, dass es sich immer um eine sekundäre Verschlechterung kognitiver Leistungen handelt, die zumeist progredient verläuft. Hierbei treten typischerweise Leistungseinbußen im Bereich des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Sprache, der Orientierung und der exekutiven Funktionen auf. Folge dieser Leistungseinbußen sind Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz, die im Verlauf der Erkrankung zunehmend einem Autonomieverlust und damit zu Abhängigkeit von Betreuung und Pflege führen.

So wundert es nicht, dass in deutschen Alten- und Pflegeheimen durchschnittlich 60–70% der Plätze von Personen in Anspruch genommen werden, die an einer mittelschweren bis schweren Demenz leiden (Schäufele et al. 2002). Inter-

santerweise liegt der Frauenanteil in deutschen Alten- und Pflegeheimen zumeist um die 70% und steigt mit zunehmender Hochaltrigkeit auf 80–90% an. Folglich scheint man in deutschen Alten- und Pflegeheimen in überwiegender Mehrzahl demenzkranke Frauen anzutreffen. Was sind die Ursachen hierfür? Ist die Demenz vorwiegend eine altersassozierte Frauenkrankheit? Gibt es tatsächlich Hinweise darauf, die die Hypothese eines »physiologischen Schwachsinn des Weibes« (siehe Zitat von Möbius im Trailer) bestätigen?

Bei gesunden Personen kann die Hypothese von Möbius sicher widerlegt werden. So zeigt sich bei Untersuchung der kognitiven Leistungen jüngerer Personen (erfasst u. a. durch Schulleistungen und den Hochschulleistungen) ganz im Gegenteil, dass die weiblichen Schüler und Studenten in ihren kognitiven Leistungen zumeist den männlichen Schülern und Studenten überlegen sind (Diperte u. Buchmann 2006; Halpern 1997; ► Kap. 6). Darüber, ob das weibliche Gehirn im Alter nun häufiger als das männliche von einem kognitiven Abbau als Folge einer demenziellen Erkrankung betroffen ist, soll das vorliegende Kapitel Auskunft geben.

Es liegt mittlerweile eine Vielzahl von Studien vor, die sich mit Geschlechtsunterschieden in der Demenz, vor allem bei Alzheimer-Erkrankungen, beschäftigen. Die Forschungsbefunde zu Geschlechtsunterschieden in der Alzheimer-Demenz umfassen ein weites Spektrum und erstrecken sich sowohl auf Studien zur Epidemiologie, Neuropsychologie, Psychopathologie, Endokrinologie und Genetik.

## 17.2 Geschlechtsunterschiede in der Alzheimer-Demenz

**Epidemiologie.** Die Alzheimer-Demenz (AD) ist nach epidemiologischen und klinischen Untersu-

chungen die häufigste Demenzform, mit einem Anteil von rund zwei Dritteln an allen Demenzerkrankungen, was einer Krankenzahl von etwa 650.000 in Deutschland entspricht (Bickel 2000).

**Pathogenese.** Neuropathologisch liegen der Alzheimer-Demenz charakteristische neurodegenerative Veränderungen zugrunde, nämlich die extrazellulären Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid und anderen Eiweißen (**Plaques**) und die intrazellulären Umwandlungen zytoskelettaler Elemente (**Neurofibrillenbündel**). Die Plaques entstehen nach fehlerhafter Spaltung des Amyloid-Precursor-Protein (APP) und sind ohne spezifische Lokalisation im Kortex und im Kleinhirn verstreut (Cummings et al. 1998). Bei den neurofibrillären Bündeln handelt es sich um »flammenförmige« Strukturen abnormer Faserbildung, die zumeist innerhalb neuronaler Zellkörper lokalisiert sind. Die neurofibrillären Bündel bestehen zum größten Teil aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Iqbal et al. 2005).

**Symptomatik.** Im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung kommt es zu einem Abbau der kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnisleistungen, der sprachlichen, exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeitsleistungen. Aber auch psychopathologische Veränderungen, wie Depressionen, Agitiertheit, Aggressivität und Halluzinationen, treten bei Alzheimer-Patienten auf.

Die Literatur zu Geschlechtsunterschieden in der Alzheimer-Demenz ist sehr umfanglich und sowohl in epidemiologischen als auch in ätiopathogenetischen Untersuchungen ließen sich Geschlechtsunterschiede nachweisen.

### 17.2.1 Prävalenz<sup>1</sup>

Es liegt eine Vielzahl von Studien vor, die die Prävalenzrate der Alzheimer-Demenz von Frauen und Männern untersucht haben. Allein in Europa wurden seit den 1990er-Jahren etwa 14 Prävalenzstudien durchgeführt, in denen geschlechtsspezifische Prävalenzangaben zu finden sind (siehe Übersichtsarbeit von Berr et al. 2005). Die Datenlage zu Geschlechtsunterschieden in der Alzheimer-Prävalenz

sind recht homogen und weisen auf signifikant höhere Prävalenzzahlen für Frauen hin (Bachman et al. 1992; Barker et al. 2002; Corso et al. 1992; Folstein et al. 1991; Graves et al. 1996; Kiyohara et al. 1994; Lopez et al. 1995; Manubens et al. 1995; Ravaglia et al. 2002; Tognoni et al. 2005; Woo et al. 1998). Auch nach statistischer Kontrolle des Alters war die Häufigkeit der Alzheimer-Demenz bei den Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant erhöht.

Der Nachteil dieser Prävalenzangaben ist jedoch, dass die Möglichkeit besteht, dass Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz der Alzheimer-Demenz lediglich auf Unterschieden in der Überlebensdauer nach Diagnosestellung beruhen. So gibt es Hinweise darauf, dass die Überlebensdauer nach Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz bei Frauen signifikant länger ist als bei Männern (Buchanan et al. 2004; Claus et al. 1999; Gambassi et al. 1999; Lapane et al. 2001). Um Geschlechtsunterschiede im Alzheimer-Risiko unabhängig vom Einfluss der Überlebensdauer nach Manifestation der Erkrankung erfassen zu können, sind Studien zur Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz besser geeignet.

### 17.2.2 Inzidenz<sup>2</sup>

Im Gegensatz zu den Befunden aus Prävalenzstudien fallen die Ergebnisse aus Studien zu Geschlechtsunterschieden in der Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz sehr heterogen aus. Während einige Autoren von einer deutlich erhöhten Inzidenzrate bei Frauen berichteten (Bebert et al. 1995; Brayne et al. 1995; Edland et al. 2002; Fratiglioni et al. 1997; Yoshitake et al. 1995), fanden sich in ande-

<sup>1</sup> Angaben zur Prävalenz geben Auskunft über die Anzahl der Erkrankten in einer bestimmten Population. Es wird unterschieden zwischen Punktprävalenz (Anzahl der Erkrankten zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt) und der Periodenprävalenz (Anzahl der Erkrankten in einem definierten Zeitraum (z. B. innerhalb eines Jahres = Jahresprävalenz; oder über das ganze Leben hinweg = Lebenszeitprävalenz). Die berichteten Daten beziehen sich alle auf Angaben zu Punktprävalenzen.

<sup>2</sup> Angaben zur Inzidenz geben Auskunft über die Rate der Neuerkrankungen innerhalb eines definierten Zeitraums

ren Studien keine Hinweise auf Genusunterschiede in der Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz (Bachman et al. 1993; Hebert et al. 2001; Paykel et al. 1994). Als Gründe für diese kontroverse Befundlage werden zumeist zu kleine und nicht-repräsentativem Stichprobengrößen angeführt. Aber auch Unterschiede in den jeweils untersuchten Altersbereichen bzw. eine oftmals zu starke Limitierung der untersuchten Altersbereiche könnten zu den heterogenen Befunden beigetragen haben. In einigen neueren Studien wurde nun versucht, möglichst große Stichproben mit einem möglichst breiten Altersspanne zu untersuchen, um dadurch ein repräsentativeres wie auch differenzierteres Bild über Geschlechtsunterschiede in der Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz geben zu können. Als eine der bedeutsamsten Studien ist hier sicherlich die EURODEM-Studie (European Studies of Dementia) zu nennen (Andersen et al. 1999).

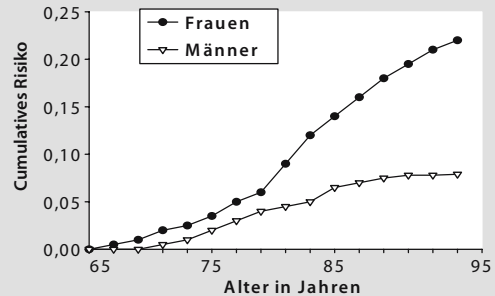
### 17.2.3 Kognitive Leistungseinbußen

Vergleicht man die kognitiven Leistungseinbußen von weiblichen und männlichen Alzheimer-Patienten miteinander, ohne zwischen den unterschiedlichen kognitiven Funktionsbereichen zu differenzieren, lassen sich zumeist keine signifikanten Geschlechtsunterschiede erkennen. So unterschiedlich sich der kognitive Abbau in der Vielzahl von Studien, in denen nur ein Gesamt-Score als Indikator für das kognitive Leistungsniveau erfasst wurde, nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (Chui et al. 1994; Mortimer et al. 1992; O'Hara et al. 2002; Stern et al. 1994a b). Bei gesonderter Betrachtung einzelner kognitiver Funktionsbereiche hingegen scheinen durchaus Geschlechtsunterschiede bei den Alzheimer-Patienten zu bestehen und wiederum scheinen die Frauen stärker betroffen zu sein.

#### EURODEM-Studie

In die Studie flossen die Daten von 12.914 Teilnehmern über 65 Jahre (Frauen = 7361, Männer = 5553) ein (Altersspanne 65 bis über 90 Jahren). Alle Teilnehmer waren zu Beginn der Studie kognitiv unbeeinträchtigt. Der kognitive Status der Personen wurde über einen Zeitraum von etwa drei Jahren erfasst. In diesem Zeitraum erkrankten 528 Teilnehmer an einer Alzheimer-Demenz. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Geschlechtsunterschiede in der Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz erst ab höherem Alter ins Gewicht fallen. So war die Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz bis etwa zum 80. Lebensjahr zwischen den Geschlechtern gleich, und erst ab dem 85. Lebensjahr zeigte sich die Inzidenzrate bei den Frauen signifikant erhöht. Das heißt, dass das Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken für Frauen über 85 Jahren deutlich größer ist als für Männer der gleichen Altersklasse (■ Abb. 17.1). Dieser Befund wurde in einer neueren Studie aus den Niederlanden bestätigt (Ruitenberget al. 2001). Der kognitive Status von 7046 Teilnehmern über 55 Jahren (Frauen = 4220, Männer =

2826) wurde in einem Zeitraum von 10 Jahren insgesamt dreimal untersucht. Auch hier ergaben sich signifikante Geschlechtsunterschiede in der Inzidenzrate der Alzheimer-Demenz erst ab hohem Lebensalter (ca. 90. Lebensjahr). Die Ursachen dafür, dass sich die Inzidenzrate zwischen den Geschlechtern erst ab hohem Lebensalter unterscheidet, sind bislang leider noch unklar (Ruitenberget al. 2001).

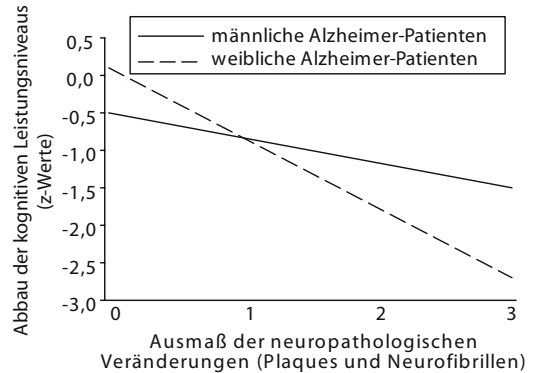


■ Abb. 17.1. Geschlechtsspezifische Angabe zum Risiko einer 65-jährigen Person, bis zum 95. Lebensjahr an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. (Nach Andersen et al. 1999)

**Sprachleistungen.** Insbesondere der Abbau sprachlicher Fertigkeiten im Rahmen der Alzheimer-Demenz verläuft bei Frauen und Männern vermutlich unterschiedlich. Die Befunde aus Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen weisen darauf hin, dass die Leistungseinbußen im sprachlichen Bereich bei weiblichen Alzheimer-Patienten deutlich stärker ausfallen. So konnte nachgewiesen werden, dass die Wortfindung (Buckwalter et al. 1996; McPherson et al. 1999), die Sprachproduktion (McPherson et al. 1999) und das Sprachverständnis (Ripich et al. 1995) bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Alzheimer-Patienten signifikant stärker beeinträchtigt sind und zudem der Abbau dieser Fertigkeiten bei den weiblichen Patienten schneller voranschreitet. Diese Ergebnisse blieben auch bestehen, nachdem das Alter und der Schweregrad der Demenz in den Analysen berücksichtigt wurden. Allerdings scheinen die sprachlichen Fertigkeiten nicht unabhängig von anderen kognitiven Fertigkeiten zu sein. So berichteten Bayles et al. (1999), dass sich die sprachlichen Leistungen zwischen den Geschlechtern nicht mehr signifikant voneinander unterscheiden, als die Orientierungsleistungen (Fähigkeit zur zeitlichen und örtlichen Orientierung) als Kovariate in den Analysen miteinbezogen wurden.

**Orientierungsleistungen.** Bezüglich der Orientierungsleistungen gibt es interessanterweise ebenfalls Hinweise auf signifikante Geschlechtsunterschiede bei Alzheimer-Patienten. So berichten Buckwalter et al. (1993) in einer Studie von signifikant schlechteren Leistungen der weiblichen Alzheimer-Patienten in der Orientierungsleistung sowie im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses. Allerdings ließen sich diese Ergebnisse in zwei neueren Studien derselben Arbeitsgruppe nicht replizieren (Buckwalter et al. 1996; Henderson u. Buckwalter 1994).

Folglich weist die Mehrzahl der Befunde darauf hin, dass der kognitive Abbau bei weiblichen und männlichen Alzheimer-Patienten im Allgemeinen ähnlich zu verlaufen scheint; nur bezüglich begrenzter Teilgebiete ließen sich Geschlechtsunterschiede beobachten. Streng genommen zeigen sich konstante Geschlechtsunterschiede allein in den sprachlichen Fertigkeiten (Wortfindung, Sprachproduktion, Sprachverständnis) mit einer stärkeren Beeinträchtigung dieser bei den weiblichen Alz-



■ **Abb. 17.2.** Geschlechtsspezifische Angabe zum Verhältnis von neuropathologischen Veränderungen (Post-mortem-Untersuchung des Gehirns) und kognitiven Leistungseinbußen der Alzheimer-Patienten. (Nach Barnes et al. 2005)

heimer-Patienten. Dieser Befund einer stärkeren Beeinträchtigung der sprachlichen Fertigkeiten bei weiblichen Alzheimer-Patienten ist sehr erstaunlich, weil Frauen (ohne kognitive Beeinträchtigung) den Männern gerade in sprachlichen Fertigkeiten (wie der Wortgenerierung, der Sprachproduktion) überlegen sind (Weiss et al. 2005).

Eine neue, sehr interessante Studie untersuchte den Einfluss des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen neuropathologischen Veränderungen (Post-mortem-Untersuchung des Gehirns) und kognitiven Leistungseinbußen der Alzheimer-Patienten (Gesamt-Score als Indikator für das kognitive Leistungsniveau; Barnes et al. 2005). Hier zeigten Frauen bei vergleichbaren neuropathologischen Veränderungen deutlich stärkere kognitive Leistungseinbußen im Vergleich zu männlichen Alzheimer-Patienten (■ Abb. 17.2). Die Autoren kommen aufgrund dieser Befunde zu dem Schluss, dass bei Alzheimer-typischen neuropathologischen Veränderungen die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Manifestation von kognitiven Einbußen bei Frauen deutlich größer ist.

#### 17.2.4 Psychopathologische Auffälligkeiten

Nicht nur bezüglich der kognitiven Leistungseinbußen ließen sich bei den Alzheimer-Patienten signi-

fikante Geschlechtsunterschiede nachweisen, sondern weibliche und männliche Alzheimer-Patienten scheinen sich auch in den psychopathologischen Auffälligkeiten voneinander zu unterscheiden.

So weist die Befundlage darauf hin, dass an Alzheimer erkrankte Frauen im Vergleich zu Männern stärkere Rückzugstendenzen zeigen und oftmals versuchen, Sozialkontakte jeglicher Art zu meiden (Ott et al. 2000). Des Weiteren treten affektive Auffälligkeiten gehäuft bei weiblichen Alzheimer-Patienten auf, so sind diese emotional labiler, zeigen häufiger unangemessenes Lachen oder Weinen und auch Depressionen treten bei ihnen zahlreicher als bei männlichen Alzheimer-Patienten auf (Cohen et al. 1993). Weibliche Alzheimer-Patienten zeigen zudem eine stärkere Tendenz, Vorräte zu horten und Hilfsangebote zurückzuweisen (Ott et al. 1996). Psychotische Symptome wie Wahn und optische Halluzinationen scheinen bei weiblichen Patienten in einem früheren Krankheitsstadium als bei männlichen Patienten aufzutreten (Cohen et al. 1993; Jost u. Grossberg 1996).

Aggressive Verhaltensweisen hingegen – sowohl auf verbaler wie auch auf physischer Ebene – lassen sich weitaus häufiger bei männlichen als bei weiblichen Alzheimer-Patienten beobachten (Eustace et al. 2001; Ott et al. 1996 und 2000). Auch Symptome wie exzessives Essen, exzessives Schlafen und Apathie treten bei männlichen Alzheimer-Patienten gehäuft auf (Ott et al. 1996).

Diese Geschlechtsunterschiede in den psychopathologischen Auffälligkeiten spiegeln sich auch in der medikamentösen Therapie wider. So berichten Ott et al. (2000), dass männliche Alzheimer-Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten weit häufiger sedierende Medikamente verschrieben bekommen. Weibliche Alzheimer-Patienten hingegen erhalten deutlich häufiger Antidepressiva.

### 17.3 Zugrunde liegende Mechanismen der Geschlechtsunterschiede

Was sind nun die Gründe dafür, dass das Alzheimer-Risiko bei Frauen ab einem Alter von 85 Jahren erhöht ist, bzw. dafür, dass sich das klinische Erscheinungsbild der Alzheimer-Demenz bei Frauen und Männern unterscheidet? Welche Mechanis-

men könnten den Genusunterschieden zugrunde liegen? Bei der Beantwortung dieser Frage werden in der Literatur insbesondere endokrinologische und genetische Ursachen diskutiert.

#### 17.3.1 Endokrinologische Ursachen

Seit längerer Zeit wird erörtert, ob die Sexualhormone eine Rolle bei den Geschlechtsunterschieden in der Alzheimer-Prävalenz spielen. Hierbei scheinen vor allem die **Östrogene** von besonderer Bedeutung zu sein. Erste Hinweise darauf lieferten Befunde aus quasiexperimentellen Studien. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Alzheimer-Demenz bei Frauen, die nach der Menopause Östrogene substituiert hatten, deutlich geringer war als bei Frauen, die keine Östrogene eingenommen hatten (Henderson et al. 1994; Paganini-Hill u. Henderson 1996). Aufgrund methodologischer Probleme (bei den Studien handelte es sich um nicht-randomisierte und nicht-plazebo-kontrollierte Studien) ist jedoch fraglich, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien wirklich aussagekräftig sind. Dessen ungeachtet waren diese ersten quasiexperimentellen Studien dennoch von enormer Bedeutung, da die aussichtsreichen Befunde eines möglicherweise protektiven Östrogeneffekts auf die Alzheimer-Demenz der Anstoß einer Vielzahl weiterer Studien waren. So liegen mittlerweile zahlreiche quasiexperimentelle wie auch experimentelle Studien vor, die den Zusammenhang zwischen Östrogensubstitution und dem Alzheimer-Risiko untersuchten (s. unten, Quasiexperimentelle und experimentelle Humanstudien) Auch zur neuroprotektiven Wirkung der Östrogene wurden zahlreiche tierexperimentellen Studien in den letzten Jahren durchgeführt (s. nachfolgenden Abschnitt).

#### Tierexperimentelle Studien zur neuroprotektiven Wirkung von Östrogenen

Eine Vielzahl von Befunden aus tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen weist darauf hin, dass Östrogene (hierzu zählen Östradiol, Östron und Östriol) neuroprotektiv wirken (Übersicht bei Behl u. Manthey 2000; Sohrabji 2005; ► Kap. 16). Dabei tragen Östrogene auf vielfältige Weise zur

Struktur, zum Erhalt und zur Funktion von Nervenzellen bei (Behl 2001). So konnte nachgewiesen werden, dass Östrogene das Nervenwachstum und die Bildung von Synapsen über eine Beeinflussung des Nerve Growth Factors (NGF) und des Brain Derived Nerve Growth Factors (BDNGF) fördern (Granholm 2000). Des Weiteren wirken Östrogene auch als neuroprotektive Antioxidantien. Das heißt, Östrogene fangen freie Radikale ab und verhindern dadurch deren oxidierenden (zerstörerischen) Einfluss auf die Nervenzellen (Verminderung des oxidativen Stresses) (Behl 2001). Eine Schlüsselrolle in der Alzheimer-Pathologie spielt die neuropathologische Spaltung von APP (**Amyloid-Precursor-Protein**) in  $\beta$ -Amyloid, das sich zu neuritischen Plaques zusammenlagert. Es gibt Hinweise darauf, dass Östrogene die nicht-pathologische Spaltung von APP in Fragmente fördert, die weniger wahrscheinlich als  $\beta$ -Amyloid aggregieren (Inestrosa et al. 1998). Darüber hinaus beeinflussen Östrogene mehrere Neurotransmittersysteme, wie z. B. das cholinerge System. So konnte gezeigt werden, dass Östrogene die Azetylcholin synthese stimulieren (Birge u. Mortel 1997). Auch die regionale zerebrale Durchblutung scheint durch Östrogene verbessert (Wang et al. 2000) und die zerebrale Glukoseutilisation erhöht zu werden (Schonknecht et al. 2003).

#### Neuroprotektive Wirkung von Östrogenen im ZNS

- Stimulieren Nervenwachstum.
- Schützen vor oxidativen Nervenschädigungen.
- Reduzieren die pathologische Spaltung von APP in  $\beta$ -Amyloid.
- Verbessern Azetylcholin synthese.
- Fördern die Glukoseverwertung.
- Erhöhen den zerebralen Blutfluss.

#### Quasiexperimentelle und experimentelle Humanstudien zum Einfluss einer Östrogensubstitution auf das Demenzrisiko

Im Gegensatz zu den tierexperimentellen Studien, in denen eine neuroprotektive Wirkung von Östrogenen auf vielfältige Weise nachgewiesen werden

konnte, ist die Befundlage aus humanexperimentellen Studien weitaus heterogener und bedauerlicherweise weniger vielversprechend.

Angeregt durch die aussichtsreichen Befunde von Henderson et al. (1994) (eines protektiven Effekts durch Östrogensubstitution) wurde in den darauf folgenden Jahren eine Vielzahl ähnlicher quasiexperimenteller Studien durchgeführt. In Übereinstimmung mit Henderson et al. (1994) wies auch die Mehrzahl dieser Beobachtungsstudien darauf hin, dass der Prozentsatz an Alzheimer-Patienten bei den Frauen mit Östrogensubstitution geringer war als bei Frauen ohne Östrogensubstitution (Baldereschi et al. 1998; Doraiswamy et al. 1997; Tang et al. 1996). Auch für die kognitiven Leistungen zeigte sich ein positiver Östrogeneffekt, so waren die kognitiven Leistungen der Alzheimer-Patienten mit Östrogensubstitution deutlich besser als die Leistungen der Patientinnen ohne Östrogensubstitution (Asthana et al. 2001; Doraiswamy et al. 1997; Henderson 1996 und 1997; Schneider et al. 1997). Hier zeigten sich vor allem die sprachlichen Fertigkeiten unter Östrogensubstitution weniger beeinträchtigt.

Der Nachteil dieser quasiexperimentellen Studie liegt jedoch in den methodischen Mängeln, die die Interpretation der Befunde erschweren. Eines der Hauptprobleme besteht z. B. darin, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Frauen mit und ohne Östrogensubstitution schon im Voraus in relevanten Bereichen voneinander unterscheiden. So ist es möglich, dass die Frauen, die sich einer Östrogensatzbehandlung unterzogen, einer höheren sozialen Schicht entstammten, oder ein höheres Bildungsniveau hatten (ein höheres Bildungsniveau ist ein protektiver Faktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz; Wilson et al. 2004). Zur Reduktion dieser methodologischen Mängel sind randomisierte, plazebokontrollierte Studien notwendig, um den Einfluss einer Östrogensubstitution auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz valider erfassen zu können.

Die größte und wohl wichtigste randomisierte und plazebokontrollierte Studie der letzten Jahre zum Einfluss einer Östrogensubstitution auf das Demenzrisiko ist die Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS; Shumaker et al. 2003, 2004).



### Women's Health Initiative Memory Study

Die Studie schloss 4532 postmenopausale Frauen über 65 Jahre ein, bei denen zu Beginn der Studie noch keine Demenzerkrankung nachweisbar war. Die Frauen wurden randomisiert der Verumgruppe (Östrogen mit Progestin; N=2229) und der gematchten Placebogruppe (N=2303) zugewiesen. Die kognitiven Leistungen der Probanden wurden über 4½ Jahren hinweg in regelmäßigen Abständen (ca. ein Jahr) durch unterschiedliche kognitive Leistungstests untersucht. Innerhalb dieses Zeitraumes erkrankten 61 Frauen an einer Demenz (zumeist an einer Alzheimer-Demenz). Erschreckenderweise kamen 66% dieser Frauen aus der Östrogengruppe (N=40). Das erhöhte Demenzrisiko in der Östrogengruppe zeichnete sich bereits im zweiten Studienjahr ab und war in allen Altersgruppen gleich. Nicht nur das Demenzrisiko an sich, sondern auch der Abbau kognitiver Leistungen im Allgemeinen (gemessen mit Hilfe des Mini-Mental State Examination, MMSE) verlief in der Östrogengruppe

signifikant steiler als in der Placebogruppe. Aufgrund dieser alarmierenden Ergebnisse wurde die WHIMS-Studie schließlich abgebrochen (Shumaker et al. 2003, 2004). Viele Autoren kommen aufgrund dieser und ähnlicher Befunde (Almeida et al. 2006) zu dem Schluss, dass eine Östrogensubstitution keinen nennenswerten neuroprotektiven Einfluss hat und aufgrund des womöglich sogar erhöhten Demenzrisikos von einer Östrogensersatztherapie bei Frauen abzuraten sei (Almeida et al. 2006; Almeida u. Flicker 2005; Hogervorst et al. 2003; Pinkerton u. Henderson 2005; Rapp et al. 2003). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch die Autoren einer Cochrane-Metaanalyse zum Einfluss von Östrogenen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von weiblichen Alzheimer-Patienten (Hogervorst et al. 2002). So fanden sich in der Metaanalyse keinerlei Hinweise darauf, dass der Abbau kognitiver Leistungen der Alzheimer-Patienten unter Östrogentherapie langsamer verlief.

Sind diese Befunde nun ein Beleg dafür, dass eine Östrogensubstitution nach der Menopause keinerlei Effekte auf das Alzheimerisiko hat?

Drei neuere Arbeiten sprechen sich gegen diese Schlussfolgerung aus (Harman et al. 2005; Henderson 2004, 2006). Insbesondere die Ergebnisse der WHIMS Studie werden von den Autoren dieser drei neueren Arbeiten kritisch hinterfragt. Die Hauptkritik der Autoren liegt darin, dass nur Frauen ab dem 65. Lebensjahr in diese Studie miteingeschlossen wurden. Dadurch erhielten die Teilnehmerinnen erst Jahre nach der Menopause (also nach einem jahrelang deutlich reduziertem Östrogenspiegel)<sup>3</sup> einen plötzlichen Hormonschub. Dies könnte nach Meinung der Autoren (Harman et al. 2005; Henderson 2004, 2006) die Wirksamkeit der Östrogensubstitution beeinträchtigt haben. Die Autoren fordern deshalb Studien, die den Einfluss einer Östrogensersatztherapie auf das Risiko einer Alzheimer-Demenz

bei Frauen direkt nach der Menopause untersuchen sollen. Solche Studien müssten aber durch regelmäßige Kontrollen begleitet werden, um mögliche Nebenwirkungen des Östrogens (siehe WHIMS-Studie) frühzeitig zu erkennen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Befunde aus tierexperimentellen Studien auf deutliche neuroprotektive Effekte von Östrogenen hinweisen. In humanexperimentellen Studien hingegen ließen sich keine eindeutigen Hinweise darauf finden, dass eine Östrogensubstitution nach der Menopause das Alzheimer-Risiko bei Frauen vermindert. Als mögliche Ursache dieser diskrepanten Befunde führen einige Autoren Mängel in den humanexperimentellen Studien an. So seien die Studienteilnehmer zu Beginn der Östrogensubstitution bereits viel zu alt gewesen, was den protektiven Effekt einer Östrogensubstitution beeinträchtigt habe.

### 17.3.2 Genetische Ursachen

Auch bezüglich der genetischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz scheinen

<sup>3</sup> Mit dem Beginn der Menopause (dieser liegt im Durchschnitt bei 51 Jahren (Santoro 2005)) sinkt der Östrogenspiegel bei den Frauen stark ab (Freedman 2002; Miller et al. 2005).

Geschlechtsunterschiede zu bestehen. Insbesondere das Vorhandensein des Gens für die Produktion des Plasmaproteins Apolipoprotein (kodiert auf Chromosom 19) scheint für die Geschlechter eine unterschiedliche Rolle zu spielen (Gatz et al. 2003). Dieses **ApoE-Gen** kommt in drei häufigen Varianten vor (diese bezeichnet man als Allele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$ ), von denen jeder Mensch wegen seiner doppelten genetischen Ausstattung eine zufällige Kombination zweier dieser Unterformen trägt. Menschen, die einen oder auch zwei Sätze des Allels  $\epsilon 4$  (ApoE $\epsilon 4$ ) tragen, scheinen nun ein erhöhtes Risiko zu haben, später in ihrem Leben eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln (Prävalenzrate von ApoE $\epsilon 4$ : 0,10–0,18). Das Apolipoprotein ist ein Plasmaprotein, das eine besondere Rolle als Trägermolekül von Lipiden und Cholesterin spielt. Es scheint sowohl an der Plaquebildung als auch an Neurofibrillenbildung beteiligt zu sein. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch weitestgehend unklar (Strittmatter 2000).

Es konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden, dass das Vorhandensein des Allels ApoE $\epsilon 4$  vor allem bei Frauen ein prädisponierender genetischer Faktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz zu sein scheint, wohingegen bei Männern der Zusammenhang zwischen ApoE $\epsilon 4$  und der Alzheimer-Demenz deutlich schwächer ausfällt (Bretsky et al. 1999; Farlow 1997; Farrer et al. 1997; Green et al. 2002). Wie ist dies zu erklären? Es gibt erste Hinweise darauf, dass die ApoE $\epsilon 4$ -Genexpression erheblich durch die »weiblichen« Sexualhormone (Östrogene) moduliert wird. So konnten Lambert et al. (2004) zeigen, dass Östrogene (bzw. Östrogen-Rezeptor-Komplexe) in den Zellkern wandern und dort als Transkriptionsfaktor im Promotorgenabschnitt die Genexpression von ApoE $\epsilon 4$  modulieren. Es wird vermutet, dass diese Interaktion zwischen Östrogenen und ApoE möglicherweise der Grund dafür ist, dass das Vorhandensein des Allels ApoE $\epsilon 4$  vorrangig bei Frauen ein Alzheimer-Risiko darstellt (Lambert et al. 2004). Diese Interaktion könnte des Weiteren auch ein Grund dafür sein, dass die Ergebnisse der WHIMS-Studie zum Einfluss einer Östrogensubstitution auf das Alzheimer-Risiko negativ ausfielen. Womöglich ist der neuroprotektive Effekt einer Östrogensubstitution primär bei Frauen ohne ApoE $\epsilon 4$  zu finden. In zukünftigen Studien zum Einfluss einer Östrogen-

substitution auf das Alzheimer-Risiko sollte deshalb das Vorhandensein von ApoE $\epsilon 4$  als wichtige Moderatorvariable berücksichtigt werden.

#### 17.4 Geschlechtsunterschiede in anderen Demenzformen

Über Geschlechtsunterschiede bei anderen Demenzformen ist im Gegensatz zu Alzheimer-Demenz nur sehr wenig bekannt. Allein zu der **vaskulären Demenz** (der zweithäufigsten Demenzform) und der fronto-temporalen Demenz liegen einige Angaben zu Geschlechtsunterschieden vor.

So gibt es Hinweise darauf, dass mehr Männer als Frauen von einer vaskulären Demenz betroffen sind (höhere Prävalenzraten für Männer in der Mehrzahl der Studien) (Bowirrat et al. 2002; Meyer et al. 2000). Die Angaben zu Geschlechtsunterschieden in der Inzidenzrate der vaskulären Demenz sind hingegen weitaus heterogener. So finden sich in einigen Studien höhere Inzidenzraten bei Männern (Hagnell et al. 1983 und 1992; DiCarlo et al. 2002; Ruitenbergh et al. 2001), in anderen hingegen ließen sich keine Geschlechtsunterschiede nachweisen (Andersen et al. 1999; Copeland et al. 1999; Fitzpatrick et al. 2004; Sachdev et al. 2006). Vaskuläre Demenzen sind Folge von zerebrovaskulären Erkrankungen, wie z. B. von Schlaganfällen. Deshalb soll an dieser Stelle ► Kap. 16 verwiesen werden.

Zu Geschlechtsunterschieden in der **fronto-temporalen Demenz** (dritthäufigste Demenzursache) liegen kaum Befunde vor. Es gibt erste Hinweise darauf, dass die Prävalenzrate bei Männern im Vergleich zu Frauen erhöht sein könnte (Ratnavalli et al. 2002). Des Weiteren berichten Diehl und Kurz (2002) interessanterweise von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich der psychopathologischen Auffälligkeiten von Patienten mit frontotemporaler Demenz. Ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz zeigten die männlichen Demenzpatienten mehr aggressives und sozial unangemessenes Verhalten im Vergleich zu den weiblichen Patienten. Die Gründe hierfür sind noch unbekannt.

Weitere Forschung ist hier unbedingt notwendig, um auch bei anderen Formen der Demenz ein differenzierteres Bild über Geschlechtsunterschiede zu erhalten.

**Fazit**

Die große Mehrzahl der Demenzpatienten sind Frauen. Gründe hierfür sind zum einen die längere Lebenserwartung von Frauen, zu anderen aber auch Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Erkrankungsrisikos.

Die meisten Befunde zu Geschlechtsunterschieden in der Demenz liegen bislang für die Alzheimer-Demenz vor. Hier zeigte sich, dass ab dem 85. Lebensjahr das Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken für Frauen im Vergleich zu Männern deutlich größer ist. Darüber hinaus sind die verbalen Fähigkeiten bei weiblichen Alzheimer-Patienten deutlich stärker

als bei männlichen Alzheimer-Patienten beeinträchtigt. Insgesamt scheint zu gelten, dass bei gleichen hirnpathologischen Veränderungen die Wahrscheinlichkeit von kognitiven Leistungseinbußen bei Frauen größer ist. Die Ursachen der Genusunterschiede bei Alzheimer-Patienten sind noch weitestgehend unklar. Es scheinen aber insbesondere die Östrogene bzw. das Absinken des Östrogenspiegels nach der Menopause eine Rolle zu spielen. Inwieweit eine Östrogensubstitution bei Frauen das Risiko für eine Erkrankung vermindern kann, muss durch weitere Studien geklärt werden.

**Literatur**

- Almeida OP, Flicker L (2005) Association between hormone replacement therapy and dementia: is it time to forget? *Int Psychogeriatr* 17:155–164
- Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelaviz A, Flicker L (2006) A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging* 27:141–149
- Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A (1999) Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 53:1992–1997
- Asthana S (2005) Estrogen, cognition, and dementia. *Ann NY Acad Sci* 1055:228
- Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, Plymate SR (2001) High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 57:605–612
- Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, White LR, D'Agostino RB (1993) Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology* 43:515–519
- Baldereschi M, Di CA, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L (1998) Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 50:996–1002
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA (2005) Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry* 62:685–691
- Bayles KA, Azuma T, Cruz RF, Tomoeda CK, Wood JA, Montgomery EB, Jr. (1999) Gender differences in language of Alzheimer disease patients revisited. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13:138–146
- Behl C (2001) Estrogens against Alzheimer disease? The female sexual hormone as a protective neurohormone. *MMW Fortschr Med* 143 Suppl 2:33–35
- Behl C, Manthey D (2000) Neuroprotective activities of estrogen: an update. *J Neurocytol* 29:351–358
- Berr C, Wancata J, Ritchie K (2005) Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:463–471
- Bickel H (2000) Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen* 62:211–218
- Birge SJ, Mortel KF (1997) Estrogen and the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Med* 103:365–455
- Bowirrat A, Friedland RP, Korczyn AD (2002) Vascular dementia among elderly Arabs in Wadi Ara. *J Neurol Sci* 203–204:73–76
- Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, O'Connor DW, Paykel ES (1995) Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge Project for Later Life. *Br J Psychiatry* 167:255–262
- Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, Miller CA, Poirier J, Schellenberg GD, Finch CE, Henderson VW (1999) Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13:216–221
- Buchanan RJ, Wang S, Ju H, Graber D (2004) Analyses of gender differences in profiles of nursing home residents with Alzheimer's disease. *Gen Med* 1:48–59
- Buckwalter JG, Sobel E, Dunn ME, Diz MM, Henderson VW (1993) Gender differences on a brief measure of cognitive functioning in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50:757–760
- Buckwalter JG, Rizzo AA, McKeary R, Shankle R, Dick M, Henderson VW (1996) Gender comparisons of cognitive performances among vascular dementia, Alzheimer di-

- sease, and older adults without dementia. *Arch Neurol* 53:436–439
- Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, Pai MC (2004) Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 45:1860–1863
- Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS (1994) Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 51:676–681
- Claus JJ, Walstra GJ, Bossuyt PM, Teunisse S, van Gool WA (1999) A simple test of copying ability and sex define survival in patients with early Alzheimer's disease. *Psychol Med* 29:485–489
- Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, Luchins D, Freels S, Semla T, Paveza G, Shaw H, Ashford JW (1993) Sex differences in the psychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 41:229–232
- Copeland JR, McCracken CF, Dewey ME, Wilson KC, Doran M, Gilmore C, Scott A, Larkin BA (1999) Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age- and gender-related incidence in Liverpool. *The MRC-ALPHA Study*. *Br J Psychiatry* 175:433–438
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS (1998) Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 51: S2–17
- Di CA, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Bonaiuto S, Perissinotto E, Scarlato G, Farchi G, Inzitari D (2002) Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. *The ILSA Study*. *J Am Geriatr Soc* 50:41–48
- Diehl J, Kurz A (2002) Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition, and behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:914–918
- Diehl RR (2003) Dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71:617–628
- Diprete TA, Buchmann C (2006) Gender-specific trends in the value of education and the emerging gender gap in college completion. *Demography* 43:1–24
- Doraiswamy PM, Bieber F, Kaiser L, Krishnan KR, Reuning-Scherer J, Gulanski B (1997) The Alzheimer's Disease Assessment Scale: patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease trials. *Neurology* 48:1511–1517
- Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E (2002) Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. *Arch Neurol* 59:1589–1593
- Eustace A, Kidd N, Greene E, Fallon C, Bhrain SN, Cunningham C, Coen R, Walsh JB, Coakley D, Lawlor BA (2001) Verbal aggression in Alzheimer's disease. Clinical, functional and neuropsychological correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:858–861
- Farlow MR (1997) Alzheimer's disease: clinical implications of the apolipoprotein E genotype. *Neurology* 48:S30–S34
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278:1349–1356
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366:2112–2117
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, Jones B, Lyketsos C, Dulberg C (2004) Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 52:195–204
- Fratiglioni L, Viitanen M, von SE, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B (1997) Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 48:132–138
- Freedman MA (2002) Quality of life and menopause: the role of estrogen. *J Womens Health (Larchmt)* 11:703–718
- Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Ogrocki PK (2002) Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *Int Psychogeriatr* 14:347–363
- Gambassi G, Lapane KL, Landi F, Sgadari A, Mor V, Bernabie R (1999) Gender differences in the relation between comorbidity and mortality of patients with Alzheimer's disease. *Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology (SAGE) Study Group*. *Neurology* 53:508–516
- Gatz M, Fiske A, Reynolds CA, Wetherell JL, Johansson B, Pedersen NL (2003) Sex differences in genetic risk for dementia. *Behav Genet* 33:95–105
- Granhölm AC (2000) Oestrogen and nerve growth factor – neuroprotection and repair in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 9:685–694
- Greene RA (2000) Estrogen and cerebral blood flow: a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. *Int J Fertil Womens Med* 45:253–257
- Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ohman R, Ojesjo L (1983) Current trends in the incidence of senile and multi-infarct dementia. A prospective study of a total population followed over 25 years; the Lundby Study. *Arch Psychiatr Nervenkr* 233:423–438
- Halpern DF (1997) Sex differences in intelligence. Implications for education. *Am Psychol* 52:1091–1102
- Harman SM, Naftolin F, Brinton EA, Judelson DR (2005) Is the estrogen controversy over? Deconstructing the Women's Health Initiative Study: A critical evaluation of the evidence. *Ann NY Acad Sci* 1052:43–56
- Hayward CS, Kelly RP, Collins P (2000) The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 46:28–49
- Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, Funkenstein HH, Evans DA (1995) Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 273:1354–1359
- Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA (2001) Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol* 153:132–136

- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG (1994) Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 51:896–900
- Henderson VW, Buckwalter JG (1994) Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 44:90–96
- Henderson VW, Watt L, Buckwalter JG (1996) Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 21:421–430
- Henderson VW (1997) The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 48: S27–S35
- Henderson VW (1997) Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 103:115–185
- Henderson VW (2004) Hormone therapy and Alzheimer's disease: benefit or harm? *Expert Opin Pharmacother* 5:389–406
- Henderson VW (2006) Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 138:1031–1039
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F (2002) Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003799
- Inestrosa NC, Marzolo MP, Bonnefont AB (1998) Cellular and molecular basis of estrogen's neuroprotection. Potential relevance for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 17:73–86
- Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739:198–210
- Jost BC, Grossberg GT (1996) The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 44:1078–1081
- Lambert JC, Coyle N, Lendon C (2004) The allelic modulation of apolipoprotein E expression by oestrogen: potential relevance for Alzheimer's disease. *J Med Genet* 41:104–112
- Lapane KL, Gambassi G, Landi F, Sgadari A, Mor V, Bernabei R (2001) Gender differences in predictors of mortality in nursing home residents with AD. *Neurology* 56:650–654
- Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH, Yoon JC, Ha J, Woo JI (2002) The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 50:1233–1239
- McPherson S, Back C, Buckwalter JG, Cummings JL (1999) Gender-related cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 11:117–122
- Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K (2000) Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 903:411–423
- Miller VM, Clarkson TB, Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Naftolin F, Santoro N (2005) Women, hormones, and clinical trials: a beginning, not an end. *J Appl Physiol* 99:381–383
- Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD (1992) Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 42:1689–1696
- O'Hara R, Thompson JM, Kraemer HC, Fenn C, Taylor JL, Ross L, Yesavage JA, Bailey AM, Tinklenberg JR (2002) Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15:233–238
- Ott BR, Tate CA, Gordon NM, Heindel WC (1996) Gender differences in the behavioral manifestations of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 44:583–587
- Ott BR, Lapane KL, Gambassi G (2000) Gender differences in the treatment of behavior problems in Alzheimer's disease. SAGE Study Group. Systemic assessment of geriatric drug use via epidemiology. *Neurology* 54:427–432
- Paganini-Hill A, Henderson VW (1996) Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 156:2213–2217
- Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, Gill C, Barkley C, Gehlhaar E, Beardsall L, Girling DM, Pollitt P, O'Connor D (1994) Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 51:325–332
- Pinkerton JV, Henderson VW (2005) Estrogen and cognition, with a focus on Alzheimer's disease. *Semin Reprod Med* 23:172–179
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D (2003) Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2663–2672
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58:1615–1621
- Ripich DN, Petrill SA, Whitehouse PJ, Zioli EW (1995) Gender differences in language of AD patients: a longitudinal study. *Neurology* 45:299–302
- Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM (2001) Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 22:575–580
- Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami AS (2006) Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: The Sydney Stroke Study. *Dem Geriatr Cogn Disord* 21:275–283
- Santoro N (2005) The menopausal transition. *Am J Med* 118:8–13
- Sohrabji F (2005) Estrogen: a neuroprotective or proinflammatory hormone? Emerging evidence from reproductive aging models. *Ann NY Acad Sci* 1052:75–90
- Schaufele M, Bickel H, Weyerer S (2002) Which factors influence cognitive decline in older adults suffering from dementing disorders? *Int J Geriatr Psychiatry* 17:1055–1063
- Schneider LS, Farlow MR, Pogoda JM (1997) Potential role for estrogen replacement in the treatment of Alzheimer's dementia. *Am J Med* 103:465–505

- Schonknecht P, Henze M, Hunt A, Klinga K, Haberkorn U, Schroder J (2003) Hippocampal glucose metabolism is associated with cerebrospinal fluid estrogen levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 124:125–127
- Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA (2001) Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58:435–440
- Sherwin BB, McGill J (2003) Oestrogen plus progestin doubles the risk of dementia in post-menopausal women. *Evid Based Ment Health* 6:111
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, III, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J (2003) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2651–2662
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 291:2947–2958
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL (1994) A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 151:390–396
- Stern Y, Albert M, Brandt J, Jacobs DM, Tang MX, Marder K, Bell K, Sano M, Devanand DP, Bylsma F. (1994) Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology* 44:2300–2307
- Strittmatter WJ (2000) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 924:91–92
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 348:429–432
- Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, Yu HY, Wang SJ, Liu HC (2000) Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 54:2061–2066
- Weiss EM, Deisenhammer EA, Hinterhuber H, Marksteiner J (2005) Gender differences in cognitive functions. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73:587–595
- Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA (2004) Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 63:1198–1202
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45:1161–1168

# Die Rolle von Geschlecht und Gehirn bei Schizophrenie

*Heinz Häfner*

- 18.1 Geschlechtsunterschiede im Morbiditätsrisiko – 298
- 18.2 Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter – 299
- 18.3 Geschlechtsunterschiede in der Altersverteilung des Krankheitsausbruchs – 300
- 18.4 Geschlechtsunterschiede in der prämorbid sozialen und beruflichen Anpassung – 302
- 18.5 Geschlechtsunterschiede in der normalen Entwicklung und in nichtpsychotischen Störungsrisiken – 303
- 18.6 Geschlechtsunterschiede bei den Präkursoren – 304
- 18.7 Geschlechtsunterschiede bei Diagnosen, Subtypen und Symptomen – 305
- 18.8 Geschlechtsunterschiede bei sekundären Verhaltensmustern im Verlauf der Schizophrenie – 307
- 18.9 Erklärung von Geschlechtsunterschieden durch die Östrogenwirkung – 310
  - 18.9.1 Protektive Wirkung von Östrogen – 310
  - 18.9.2 Biochemische und genomische Mechanismen der Östrogenwirkung im Gehirn – 311
  - 18.9.3 Hypoöstrogenismus und Schizophrenie – 312
  - 18.9.4 Adjuvante Östrogenbehandlung der Schizophrenie – 313
  - 18.9.5 Psychoserisiko in der Schwangerschaft und Postpartumpsychosen – 313
  - 18.9.6 Gleichgewicht zwischen Psychosedisposition und Schutzwirkung von Östrogen – 315
  - 18.9.7 Kann der Östrogeneffekt den günstigeren sozialen Verlauf der Schizophrenie bei Frauen erklären? – 315
- 18.10 Geschlechtsunterschiede im Langzeitverlauf – 318
- 18.11 Neuroleptikabehandlung – 320
  - 18.11.1 Geschlechtsunterschiede – 320
  - 18.11.2 Östrogen und extrapyramidale Nebenwirkungen in der Neuroleptikabehandlung – 321
- 18.12 Geschlechtsunterschiede in der Hirnentwicklung und in strukturellen Hirnabnormitäten – 321
- 18.13 Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen des höheren und hohen Lebensalters – 323
- 18.14 Geschlechtsunterschiede der Symptomatik über das gesamte Altersspektrum erster Episoden – 323
- Literatur – 324



Mit einfachen statistischen Methoden der Krankenzählung hat Emil Kraepelin (1909–1915) bereits beobachtet, dass Frauen mit *Dementia praecox* im Mittel mehrere Jahre später zur Erstaufnahme kommen als Männer mit der gleichen Diagnose. Obwohl diesem früh entdeckten Geschlechtsunterschied in der klinischen Praxis lange Zeit keine besondere Aufmerksamkeit zugewandt worden war, konnten Angermeyer u. Kühn (1988) in ihrem Review bereits mehr als 50 Studien erfassen, die unabhängig von ihrer Zielsetzung Kraepelins Ergebnisse repliziert und ein höheres Erstaufnahmealter, teilweise auch ein höheres Ersterkrankungsalter, für Schizophrenie bei Frauen im Vergleich zu Männern gefunden haben. Die Geschlechtsunterschiede schizophrener Erkrankter beschränken sich jedoch nicht auf das Ersterkrankungsalter. Wir werden systematisch die wesentlichen Krankheitsdomänen und geschlechtsrelevanten Einflussfaktoren unter dem Gesichtspunkt untersuchen, ob sie Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufweisen.

Bei allen krankheitsbezogenen Unterschieden ist zu bedenken, dass auch das Verhalten und Erleben gesunder Männer und Frauen Unterschiede aufweist, die teilweise altersabhängig sind. Auch die »normalen« Geschlechtsunterschiede sind mit solchen der Hirnentwicklung und Hirnfunktionen assoziiert. Aus diesen Gründen müssen, soweit wie möglich, diese Geschlechtsunterschiede und ihre Alterstrends berücksichtigt werden, wenn Aussagen über krankheitsassoziierte Unterschiede zwischen Männern und Frauen gemacht werden sollen. Die Ergebnisse auf der epidemiologischen, klinischen und biologischen Ebene sind schließlich auf Hinweise und Ergebnisse zu prüfen, die zur Erklärung der gefundenen Geschlechtsunterschiede beitragen.

## 18.1 Geschlechtsunterschiede im Morbiditätsrisiko

Die **Diagnose** einer Psychose oder einer Schizophrenie hat dann Einfluss auf die Geschlechtsverteilung des Krankheitsrisikos, wenn sie Kriterien enthält, die ungleich über die beiden Geschlechter verteilt sind. Studien auf der Grundlage der Feighner-Kriterien (Feighner et al. 1972) wie Alter bis zu 40 Jahren oder DSM-III-Diagnosen (APA 1980) mit der Altersspezifikation »bis zu 45 Jahren« führen konsistent zu einem höheren Lebenszeitrisko für Männer als Frauen. ■ Tab. 18.1 illustriert den Einfluss, den diagnostische Definitionen mit unterschiedlichen Altersgrenzen auf die Inzidenzraten für Schizophrenie von Männern und Frauen haben. Der wichtigste Grund ist die ungleiche Verteilung des Krankheitsausbruchs über den gesamten Altersrange, was wir noch demonstrieren werden. Altersbegrenzungen in Diagnosendefiniti-

onen, die einen mehr oder weniger großen Teil der Späterkrankungen ausschließen, haben einen wesentlichen Einfluss auf das Geschlechterverhältnis des Morbiditätsrisikos (linke Spalte in ■ Tab. 18.1).

Eine nicht verzerrte Analyse des Lebenszeitriskos von Männern und Frauen für Schizophrenie steht aus dem gleichen Grund vor erheblichen praktischen Schwierigkeiten. Studien mit diesem Ziel müssen unter Anwendung geschlechtsneutraler diagnostischer Kriterien ohne Alterslimit eine hinreichend große Zahl aller so definierten Fälle aus einer entsprechend großen Bevölkerung erfassen. Diese schwer zu realisierenden Voraussetzungen beschränkt in hohem Maße die Zahl der Studien, die valide Beiträge zu dieser Frage leisten können.

Die meisten Studien, die diesen Voraussetzungen hinreichend gerecht wurden, haben gezeigt, dass das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie, über den gesamten Altersrange betrachtet, annähernd das gleiche für Männer und Frauen ist (Seeman



■ **Tab. 18.1.** Geschlechterverhältnis der Schizophrenieinzidenz auf der Grundlage verschiedener diagnostischer Kriterien für Schizophrenie. (Nach Castle 2000)

Diagnostische Kriterien	Inzidenzrate (100.000/Jahr)		Verhältnis Frauen : Männer
	Frauen	Männer	
<i>ICD-9 (Schizophrenie und schizophrenieähnliche Erkrankungen) (WHO 1978)</i>			
Gesamter Altersrange	17,6	19,2	0,92:1 <sup>1</sup>
Onset <45 Jahre	17,8	25,2	0,71:1
Onset >45 Jahre	17,1	10,4	1,64:1
<i>DSM-III</i>			
Onset <45 Jahre	6,3	13,9	0,45:1
<i>Feighner-Kriterien</i>			
Onset <40 Jahre	6,0	14,8	0,41:1

<sup>1</sup> Wird der gesamte Altersrange (bis 85 und älter) berücksichtigt, ist das kumulative Lebenszeitrisko der Frauen wegen der höheren Erkrankungsraten an Spätschizophrenien höher als jenes der Männer (Helgason u. Magnusson 1989; Jablensky 2003)

1982; Helgason u. Magnusson 1989; Hambrecht et al. 1992; Castle et al. 1993; Häfner u. an der Heiden 1997; Castle 2000; Goldstein u. Lewine 2000; Mol-din 2000; Jablensky 2003), was in der ersten Zeile von ■ Tab. 18.1 sichtbar ist.

Dennoch ist nicht zu übersehen, dass eine große Zahl von früheren, hauptsächlich klinischen Studien ein **höheres Morbiditätsrisiko für Männer** im Vergleich zu Frauen berichtet haben (Übersicht bei Lewine 1988; Häfner u. an der Heiden 1997). Die meisten dieser Studien wurden in den USA publiziert. Die Gründe dafür sind

- die bereits erwähnte Begrenzung der Diagnosen- definition auf jüngere Altersgruppen (45 Jahre in DSM-III),
- die damit zusammenhängende Tendenz auch in revidierten diagnostischen Kriterien (DSM-III-R: APA 1987 und DSM-IV: APA 1994), bei älteren Menschen die Diagnose Schizophrenie zu vermeiden und stattdessen eine »late paraphrenia«, Altersparanoia oder eine paranoide Störung zu diagnostizieren,
- das Überwiegen meist junger schwarzer Männer bei den Erstaufnahmen in öffentliche psychiatrische Krankenhäuser der USA in Studien, die sich auf Krankenhauspopulationen gründeten.

## 18.2 Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter

Unterschiede im **Erstaufnahmealter**, wie sie Kraepelin (1909–1915) berichtet und von Angermeyer u. Kühn (1988) referiert worden waren, können durch eine unterschiedliche Latenzzeit zwischen Krankheitsausbruch und Krankenhausaufnahme beeinflusst und damit auch von Geschlechtsunterschieden im Hilfesuchverhalten und in den Entscheidungsprozessen zur Erstaufnahme mitbe-gründet sein. Die Kernfrage nach den Geschlechtsunterschieden im **Ersterkrankungsalter**, die alleine für die Frage des Einflusses von Geschlechtsfaktoren auf die Krankheit von Relevanz ist, steht vor erheblichen Erfassungsschwierigkeiten. Das Erreichen gültiger Ergebnisse setzt, wie bereits erwähnt, eine präzise, von Geschlechtsfaktoren unabhängige Diagnose und eine präzise Definition und Erfassung des Erkrankungsbeginns voraus. Außerdem muss eine hinreichend große epidemiologische Stichprobe untersucht werden, die einen breiten, für die Herkunftspopulation repräsentativen Altersrange umfasst. Bisher hat nur eine kleine Zahl von Studien diese Voraussetzungen erfüllt. Vergleiche des Erstaufnahmealters zwischen Männern und Frauen, die an repräsentativen Stichproben

schizophren Erkrankter aller Altersstufen durchgeführt wurden, beispielsweise von Castle et al. (1998) am Camberwell-Fallregister oder von Häfner et al. (1989; Löffler et al. 1994) am nationalen dänischen Fallregister – sie ergaben Altersunterschiede von mehreren Jahren zwischen Männern und Frauen –, können aus den oben angeführten Gründen zunächst nur Hinweise auf den Geschlechtsunterschied im Erkrankungsbeginn geben.

Die **WHO-10-Länderstudie** (Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders; Jablensky et al. 1992) hatte den Versuch unternommen, durch frühe Fallerfassung mit Unterstützung von Vorfelddiensten, etwa eingeborene Heiler, schizophren Erkrankte nahe am Krankheitsausbruch zu erfassen. Die Auswertung der gepoolten Daten ergab ein signifikant höheres Ersterkrankungsalter für Frauen als Männer mit einem Mittelwert von 3,4 Jahren (Hambrecht et al. 1994). Die Variation des Unterschieds zwischen den Zentren war allerdings erheblich: 0,3–5,1 Jahre, wobei die am stärksten nach unten abweichenden Ergebnisse in deutlich selektierten Stichproben erzielt worden waren.

In unserer Erstaufnahmestudie am dänischen Fallregister konnte die Konfundierung des Geschlechtsunterschieds im Ersterkrankungsalter durch soziale Faktoren weitgehend ausgeschlossen werden (Häfner et al. 1989). Die bisher sorgfältigste Untersuchung von Geschlechtsunterschieden im Ersterkrankungsalter und anderer Geschlechtsunterschiede in der Schizophrenie wurde in der **ABC (Age-Beginning-Course)-Schizophreniestudie** mit einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe erster Krankheitsepisoden von Schizophrenie und Schizophreniespektrumstörungen (N=232) aus einer Bevölkerung von etwa 1,5 Millionen im Ersterkrankungsalter zwischen 12 und 59 Jahren durchgeführt (Häfner et al. 1993a, 1995). Zur präzisen Erfassung des Krankheitsausbruchs entwickelten die Autoren auf der Grundlage bewährter internationaler Instrumente das Interview für die retrospektive Erfassung des Beginns von Schizophrenie (**IRAOS – Interview for the Retrospective Assessment of the Onset and Course of Schizophrenia –**; Häfner et al. 1990, 1999a, 2003). Sie definierten den Erkrankungsbeginn auf zwei Ebenen:

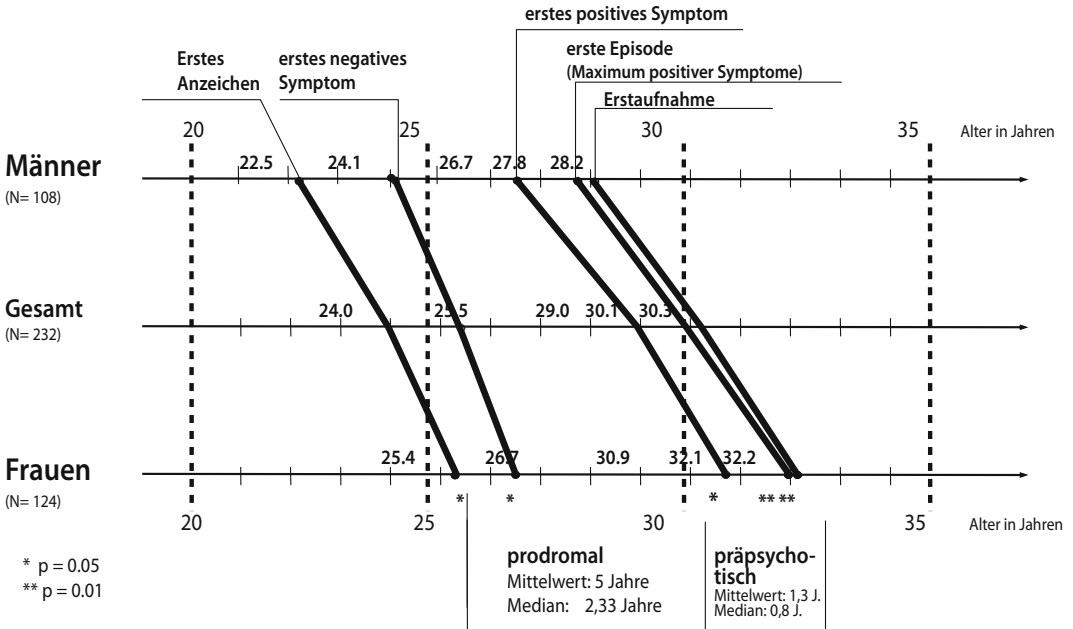
- den Beginn der präpsychotischen Prodromalphase mit dem Erstauftreten von Symptomen und abnormem Verhalten,
- mit dem Auftreten des ersten psychotischen Symptoms den Beginn der Psychose.

Zur Validierung der Daten wurden mit einer anderen Form desselben Instruments jeweils ein naher Angehöriger interviewt und vorhandene Dokumente (Aufzeichnungen von Hausärzten etc.) verwertet. Das mittlere Ersterkrankungsalter zeigte einen signifikanten Geschlechtsunterschied von 3–4 Jahren (■ Abb. 18.1; Häfner et al. 1995). Dieser signifikante Unterschied blieb über alle Meilensteine des frühen Krankheitsverlaufs, vom Erkrankungsbeginn über das erste negative, das erste positive Symptom bis zum Höhepunkt (Maximum der Symptome) der ersten Episode, bestehen (Häfner et al. 1995).

### 18.3 Geschlechtsunterschiede in der Altersverteilung des Krankheitsausbruchs

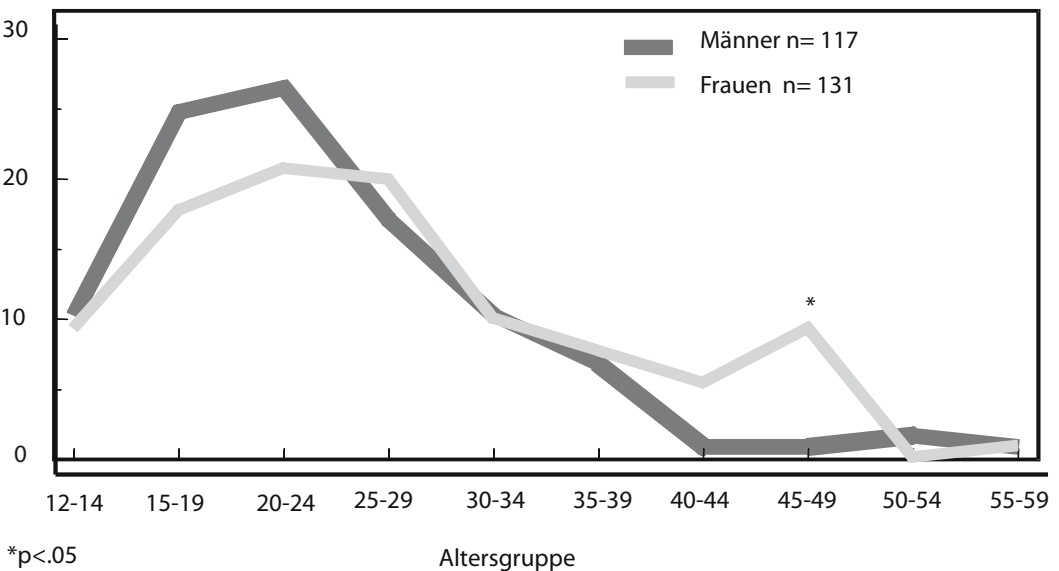
Um der Frage nachzugehen, ob der Altersunterschied beim Erkrankungsbeginn über den gesamten Altersrange gleich verteilt ist, verglichen die Autoren die Onsets für Männer und Frauen in jeweils 5-Jahres-Altersgruppen über die Altersspanne von 12–59 Jahren (Häfner et al. 1999b). Das Ergebnis lässt erkennen, dass bei beiden Geschlechtern Erkrankungen an einer schizophrenen Psychose vor dem 15. Lebensjahr extrem selten sind (■ Abb. 18.2). Von da an steigt beim männlichen Geschlecht die Erkrankungshäufigkeit steil an und erreicht ihr Maximum in der Altersgruppe 15–25 Jahren, um danach wieder monoton abzusinken. Bei Frauen steigt die Ersterkrankungsrate mit dem Alter etwas langsamer an und erreicht einen flacheren Gipfel im Alter zwischen 15 und 30 Jahren. Der größte Altersunterschied in der Erkrankungshäufigkeit bildet sich nicht im jüngeren, sondern im mittleren bis höheren Lebensalter. Auffallend ist dabei, dass Frauen vom Eintrittsalter in die **Menopause** an, der Altersgruppe 45–50, einen zweiten, kleineren Gipfel von Ersterkrankungen mit signifikantem Unterschied gegenüber der Er-

18.3 · Geschlechtsunterschiede in der Altersverteilung des Krankheitsausbruchs



■ **Abb. 18.1.** Altersmittelwerte für fünf Definitionen von Krankheitsausbruch bis Erstaufnahme wegen Schizophrenie – ABC-Ersteisodenstichprobe mit weiter Definition (N=232). (aus Häfner 1996)

% Neuerkrankungen pro Altersgruppe



■ **Abb. 18.2.** Geschlechtsspezifische Verteilung des Krankheitsausbruchs (erstes Zeichen) über den Lebenszyklus – ABC-Schizophreniestudie. (aus Häfner et al. 1993b)

krankungshäufigkeit in der gleichen Altersgruppe bei Männern aufweisen. Dieses epidemiologische Verteilungsmuster des Ersterkrankungsalters bei den Geschlechtern gab den Autoren einen Hinweis auf eine mögliche kausale Erklärung des Geschlechtsunterschieds.

Ähnliche Verteilungsmuster über den gesamten Altersrange unter Einschluss des höheren und hohen Lebensalters zeigten die bereits zitierte Analysen der Erstaufnahmedaten aus dem dänischen Fallregister (Häfner et al. 1989) und die Fallregisterstudie von Castle et al. (1998). **Im höheren und hohen Lebensalter** sind Ersterkrankungen an Schizophrenie und anderen nahen Psychosen **bei Frauen wesentlich häufiger** als bei Männern. Das Geschlechterverhältnis der alterskorrigierten Inzidenzraten jenseits des 60. Lebensjahrs variiert zwischen 1 (Männer) und 2 (Frauen) und 1 und 4 (Castle et al. 1993; van Os et al. 1995; Howard et al. 1993; Jeste et al. 1988). Symptomatik und Verlauf der Krankheit sind in dieser Altersphase auch bei früher Erkrankten mit langer Krankheitsdauer bei Frauen im Mittel schwerer als bei Männern (Rettner et al. 1994; Häfner et al. 2001), während Früherkrankungen hinsichtlich Symptomatik und mittelfristigen Verlaufs bei Männern konsistent schwerer sind als bei Frauen (Häfner et al. 1999b).

Die Häufung schizophrener Erkrankungen bei Frauen des mittleren und höheren Lebensalters wird bei der Berechnung des Morbiditätsrisikos auf Lebenszeit in der Regel nicht berücksichtigt. Der Grund ist, dass die traditionelle, von Kraepelin eingeführte Konzeption der Schizophrenie von einer Krankheit der Adoleszenz und des jüngeren Erwachsenenalters ausgeht, was ursprünglich auch in der bereits erwähnten Altersbegrenzung der Diagnose Schizophrenie in DSM-III und in den Feighner-Kriterien Niederschlag gefunden hatte.

Ein zweiter Grund liegt in der diagnostischen Unsicherheit hinsichtlich der Zuordnung von Wahnerkrankungen des höheren Lebensalters zur Diagnose Schizophrenie. Im Gegensatz zu den im jüngeren Alter ausbrechenden Schizophrenien, die häufig mit mentaler Desorganisation, erheblichen affektiven Symptomen und kognitiver Beeinträchtigung verbunden sind, gehen die Wahnerkrankungen des höheren und hohen Lebensalters häu-

fig mit geistiger Klarheit ohne mentale Desorganisation einher und führen in der Regel auch nicht mehr zum sozialen Abstieg. Im Vordergrund der Späterkrankungen steht die Positivsymptomatik mit dem Leitsymptom paranoider Wahn. Auch bei restriktiver Diagnose nach DSM-III-R erreichen die Inzidenzraten in der Altersgruppe über 60 in geeigneten epidemiologischen Studien Größenordnungen, die nicht erheblich unter den Inzidenzraten der Altersperiode vor 60 liegen (Castle et al. 1993; van Os et al. 1995). Werden jedoch die Wahnerkrankungen des Alters, die lange Zeit als Altersparanoia und dergleichen diagnostiziert worden waren, auch dem Schizophreniespektrum zugeordnet, was korrekt wäre, dann steigen die Inzidenzraten der Spätschizophrenien noch einmal deutlich an. Der erhebliche Häufigkeitsunterschied der Späterkrankungen zwischen Männern und Frauen findet sich sowohl für die restriktive Diagnose (DSM-III-R) als für die weite Diagnose »Schizophreniespektrumstörungen«.

Ob dieser signifikante Häufigkeitsunterschied schizophrener Erkrankungen im hohen Lebensalter der gleichen kausalen Erklärung zugänglich ist, die für die Altersverteilung von Onset im Altersrange unter 60 geltend gemacht wird, ist fraglich.

#### 18.4 Geschlechtsunterschiede in der prämorbidem sozialen und beruflichen Anpassung

Retrospektive Studien von Patientenpopulationen zeigen übereinstimmend eine größere Häufigkeit von prämorbidem Defiziten in kognitiven, sozialen und beruflichen Leistungen bei Männern als bei Frauen auch im Erwachsenenalter (McGlashan u. Bardenstein 1990; Mueser et al. 1990a; Moldin 2000). Auch die israelische Rekrutenstudie (Weiser et al. 2000), die zum Zeitpunkt der Musterung bei beiden Geschlechtern einen Set kognitiver, sozialer und pathologischer Daten erhob, fand bei den 4–10 Jahre später schizophrener Erkrankten gleichartige Geschlechtsunterschiede.

In diesem Zusammenhang ist allerdings die Frage aufzuwerfen, in welchem Ausmaß die Untersuchung prämorbidem Veränderungen in den

letzten Jahren vor Ausbruch der Krankheit bereits zu einem Teil die Prodromalsymptomatik der in Entwicklung begriffenen Schizophrenie erfasst hat. Nachdem Männer im Mittel mehrere Jahre früher erkranken als Frauen und das Musterungsalter in den Maximalbereich des Risikoalters fällt, ist damit zu rechnen, dass bei den schizophren erkrankenden Männern mehr Prodromalphasen erfasst werden als bei den später erkrankenden Frauen. Für einen exakten Geschlechtsvergleich des prä-morbiden Leistungsniveaus ist deshalb die präzise Erfassung von Krankheitsausbruch notwendig, sofern die Definition von prä-morbid nicht auf den Lebensabschnitt vor Eintritt des Risikoalters beschränkt wird.

### 18.5 Geschlechtsunterschiede in der normalen Entwicklung und in nichtpsychotischen Störungsrisiken

Die Frage nach der Bedeutung von Geschlechtsunterschieden für Symptomatik und Verlauf der Schizophrenie führt zum Versuch der Berücksichtigung »normaler« Unterschiede im Erleben und Verhalten zwischen Jungen und Mädchen, Männern und Frauen. Es steht nämlich außer Zweifel, dass in die Geschlechtsunterschiede, die in der Krankheit beobachtet werden, auch die normalen Unterschiede zwischen den Geschlechtern mit eingehen. Auch wenn die Trennung zwischen diesen normalen und den krankheitsassoziierten Unterschieden im Erleben, Verhalten und in der Symptomatik schwierig ist, der Versuch ihrer Berücksichtigung ist bei der Bewertung der krankheitsbedingten Geschlechtsdifferenzen nicht zu umgehen.

Die normale Entwicklung des Verhaltens in der frühen Kindheit unterscheidet sich nur sehr wenig zwischen den Geschlechtern (Richman et al. 1982; Earls 1987; ► Kap. 12). Erst im späteren Kindesalter zeigen Jungen mehr expansives Verhalten und eine geringfügig größere Häufigkeit von Aufmerksamkeitsdefiziten als Mädchen. Mädchen dagegen sind ängstlicher und zeigen häufiger Angststörungen (Anderson et al. 1987; Campbell 1990; Cohen et al. 1993). Von der Pubertät an schlagen die psychischen Gesundheitsrisiken bei Männern und


Frauen unterschiedliche Wege ein. Männer weisen eine größere Häufigkeit von Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen, dissozialem und aggressivem Verhalten und antisozialer Persönlichkeit auf, während Frauen eine größere Häufigkeit von Angststörungen und affektiven Erkrankungen entwickeln.

Rosenfield (2000) unterscheidet zwischen **externalisierenden Störungen**, einschließlich antisozialem Verhalten und Substanzmissbrauch, die häufiger bei Männern anzutreffen sind, und **internalisierenden Störungen**, die Angst und Depression umfassen und häufiger bei Frauen sind. Der Einfluss von kulturellen Faktoren und die Bedeutung des unmittelbaren Lebensumfelds, beispielsweise die unterschiedliche örtliche Verfügbarkeit von Alkohol und/oder psychoaktiven, insbesondere illegalen, Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial, müssen hier unberücksichtigt bleiben.

Die internalisierenden und externalisierenden Störungen gehen nach Rosenfields Ansicht auf die Kindheit oder die frühe Adoleszenz zurück: »Unterschiede in der Sozialisierung von Männern und Frauen und unterschiedliche genetische und hormonelle Dispositionen spielen vermutlich eine zentrale Rolle bei der Entstehung dieser Störungen,« so dass sie sehr wahrscheinlich nicht mit dem Krankheitsprozess der Schizophrenie zusammenhängen. Auch im **Krankheitsverhalten** weisen Frauen im Erwachsenenalter Defizite in der aktiven Bewältigung von Belastungen und mehr gelernte Hilflosigkeit im Vergleich zu Männern auf (Pearlin et al. 1981), andererseits aber eine größere Bereitschaft zur Reduzierung ihrer Erwartungen bei chronischen Krankheiten (Weber 1996). Diese Unterschiede in alters- und geschlechtsspezifischen Verhaltenstrends müssen beim Vergleich von Symptomatik, Verhalten und Lebensqualität in der Schizophrenie berücksichtigt werden.

Die **Pubertät** nimmt eine bedeutende Position in der Entwicklung des Geschlechtsunterschieds im normalen Verhalten und in der psychiatrischen Morbidität zwischen Männern und Frauen ein. Einen entscheidenden Einfluss auf das Manifestationsrisiko der Psychose scheinen die starken hormonellen und Verhaltensänderungen, die mit der Pubertät angestoßen werden, jedoch nicht zu

haben, obgleich die Hypothese, Schizophrenie gehe auf eine Hirnentwicklungsstörung zurück, eine solche Vermutung nahe legt. In Verbindung mit der Annahme einer dadurch begrenzten Bewältigungskapazität der Risikopersonen wird mit dem Eintritt ins Erwachsenenalter eine die Krankheit auslösende Überforderung dieser Verarbeitungskapazität angenommen (Nuechterlein et al. 1994; Murray u. Fearon 1999; McGlashan u. Hoffman 2000; Bebbington u. Kuipers 2003).

Die später zu diskutierende Hypothese einer **protektiven Wirkung von Östrogen** für das Erkrankungsrisiko an Schizophrenie veranlasste Cohen et al. (1999) die Hypothese zu prüfen, dass ein früherer Eintritt in die Pubertät bei Frauen mit einem späteren Ausbruch der Psychose korreliert. Die zitierte Studie bestätigte diesen Zusammenhang und führte den Effekt auf den früheren Anstieg der Östrogensekretion und der damit vermuteten höheren Schutzwirkung zurück. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, diesen Zusammenhang zu replizieren (Ruiz et al. 2000; Hochman u. Lewine 2004), was im Hinblick auf die epidemiologischen Daten zum Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter bei früh ausbrechenden Schizophrenien nicht verwundert. Die Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter sind in der Jugend und in der Adoleszenz gering. Sie steigen, wie  Abb. 18.2 zeigte, erst im mittleren Alter auf erhebliche Werte an.

## 18.6 Geschlechtsunterschiede bei den Präkursoren

Die großen Bevölkerungsgeburtstkohortenstudien in England (Done et al. 1994a,b; Crow et al. 1995; Jones et al. 1995), Nordfinnland (Isohanni et al. 1998) und Neuseeland (Cannon et al. 2001) haben weitgehend übereinstimmend demonstriert, dass dem Ausbruch einer Schizophrenie im Erwachsenenalter leichte **Entwicklungsverzögerungen oder -anomalien** vorausgehen. Sie scheinen bereits in der frühen Kindheit in Gestalt leichter neuromotorischer Entwicklungsdefizite jedoch weitgehend in gleicher Häufigkeit bei Jungen und Mädchen aufzutreten. Vom Schulalter an zeigen sich leichte **Verhaltensanomalien** als Vorläufer der

Schizophrenie und leichte Mängel in der Sprachfähigkeit und teilweise auch bei Schulleistungen. In einer der beiden britischen Geburtskohortenstudien konnte demonstriert werden, dass sich die genannten Anomalien bei Mädchen einige Jahre später manifestieren als bei Knaben (Crow et al. 1995). Die Abweichungen von der Norm liegen im Vergleich mit später nicht schizophoren erkrankenden Kontrollen in der Regel innerhalb der Größenordnung einer Standardabweichung.

Diese Anomalien sind besonders ausgeprägt bei Kindern schizophrener Mütter, wie die Hochrisikostudien übereinstimmend erkennen lassen (Erlenmeyer-Kimling et al. 1993; Cannon et al. 1993; Cannon u. Mednick 1993; Parnas et al. 1993). Hier ist die Tendenz zu erkennen, dass Jungen im Schulalter höhere Werte kognitiver Beeinträchtigung aufweisen als Mädchen (Erlenmeyer-Kimling et al. 1984; Castle 2000). Walker et al. (1995) analysierten in der Kindheit aufgenommene Videoaufzeichnungen von im Erwachsenenalter für Schizophrenie diskordanten Geschwistern. Sie konnten ebenfalls zeigen, dass die später an Schizophrenie Erkrankenden milde neuromotorische und Verhaltensanomalien in der Kindheit aufwiesen. Verhaltensanomalien manifestierten sich in dieser Studie ebenfalls etwas später bei Mädchen als bei Jungen, aber ähnlich wie in den Verhaltensmustern normaler Kinder zeigten Jungen primär einen Trend zum externalisierenden Verhalten (z. B. Hyperaktivität, körperliche und verbale Aggressivität, mangelnde Verhaltenskontrolle, während Mädchen bevorzugt ein internalisierendes Verhalten (z. B. Introvertiertheit, Schüchternheit, depressive Verstimmung, soziale Ängste) zeigten.

Die Folgerung, die aus diesen weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen zu Präkursoren der Krankheit in Kindheit und Jugend zu ziehen ist, lautet, dass dem Ausbruch der Schizophrenie offenbar von früher Kindheit an leichte, dem jeweiligen Entwicklungsstadium entsprechende Anomalien auf neuromotorischer, emotionaler, kognitiver und Verhaltensebene vorausgehen. Sie sind wahrscheinlich mit leichten Entwicklungsstörungen des Gehirns assoziiert, ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Schizophrenie im Erwachsenenalter. Sie dienen als einer der Gründe für die heuristische Erklärung der Krankheit als ein auf

Hirnentwicklungsstörungen zurückgehendes Leiden (Weinberger 1995; Murray u. Lewis 1987).

Geschlechtsunterschiede zwischen diesen leichten Entwicklungsanomalien finden sich offensichtlich nach ihrer Art und in denselben Altersperioden, in denen ähnliche Unterschiede in der normalen Entwicklung der Geschlechter registriert werden. Das bedeutet, dass die angesprochenen Geschlechtsunterschiede dieser Vorläufer der Schizophrenie wahrscheinlich überwiegend nicht durch die Krankheit, sondern durch den Einfluss der normalen geschlechtsspezifischen Entwicklungsunterschiede bewirkt werden. Ob auch das etwas verspätete Auftreten einiger Verhaltensanomalien bei den später an Schizophrenie erkrankenden Mädchen auf Unterschiede in der normalen Entwicklung der Geschlechter oder auf Vorläufer der späteren Manifestation der Krankheit zurückzuführen ist, lässt sich derzeit noch nicht mit Verlässlichkeit beurteilen. Eine Erklärung durch die schützende Wirkung früher Östrogensekretion, die von der Verzögerung des Ausbruchs der Krankheit bei früherer Menstruation (Cohen et al. 1999) nahe gelegt wird, lässt sich derzeit nicht unterstützen, weil dieses Studienergebnis bisher nicht repliziert werden konnte (s. oben).

### 18.7 Geschlechtsunterschiede bei Diagnosen, Subtypen und Symptomen

In der Literatur zu Geschlechtsunterschieden in der Schizophrenie wird überwiegend, nicht konsistent, eine größere Häufigkeit positiver und affektiver Symptome sowie ein akuter Beginn bei Frauen und eine größere Häufigkeit von negativen Symptomen sowie ein schleichender Beginn bei Männern berichtet (Castle et al. 1993; Jablensky 2003; Helmchen et al. 2000). Während mehrere Studien über eine größere Häufigkeit negativer Symptome, z. B. affektive Verflachung, Antriebsmangel und sozialer Rückzug, bei Männern berichten, haben einige Studien auch größere Häufigkeiten von Halluzinationen und Wahnsymptomen im Vergleich zu Frauen gefunden (Goldstein u. Link 1988; Bardenstein u. McGlashan 1990; Lewis 1992). Eine beträchtliche Zahl von Studien fand keine signi-

fikanten Geschlechtsunterschiede in der Symptomatik der ersten schizophrenen Psychose (Fennig et al. 1995; Kendler u. Walsh 1995; Moldin 2000). Die Inkonsistenz der Ergebnisse hat wahrscheinlich mit Unzulänglichkeiten der Studiendesigns zu tun, beispielsweise mit nicht-repräsentativen und kleinen Samples, Unterschieden im Behandlungsstatus, vor allem aber mit der Vernachlässigung des Krankheitsstadiums und des Alters der Probanden beim Geschlechtsvergleich.

Um der Klärung dieser Frage näher zu kommen, verglichen wir in einem bevölkerungsbezogenen Sample erster schizophrener Episoden (N=232) im Alter von 12–59 Jahren verschiedene Diagnosen, Subtypen, Symptomcluster und Symptome zwischen Männern und Frauen in verschiedenen Krankheitsstadien:

- querschnittlich bei Erstaufnahme (= in der ersten psychotischen Episode),
- kumulativ über den frühen Krankheitsverlauf vom Krankheitsausbruch bis zur Erstaufnahme und
- querschnittlich beim Krankheitsausbruch.

Vergleiche in späteren Verlaufsstadien haben wir in sechs Querschnitten über fünf Jahre ab Erstaufnahme, aber wegen des vermuteten zeit- und geschlechtsabhängigen Einflusses von Umweltfaktoren auf die Symptomatik nicht in dieser differenzierten Form bis auf die Ebene einzelner Symptome vorgenommen (► Kap. 18.8). Beim Einfluss des Alters auf die Symptomatik beschränken wir uns auf den später darzustellenden Vergleich der ersten Episoden von Früh- und Späterkrankungen.

Die Verlaufsperioden der Krankheit, die dem Geschlechtsvergleich zugrunde liegen, sind

- die präpsychotische Prodromalphase vom ersten Krankheitszeichen bis zum Auftreten des ersten psychotischen Symptoms mit einer mittleren Dauer von 4,8 Jahren und
- das psychotische Frühstadium vom Auftreten des ersten psychotischen Symptoms bis zum Höhepunkt der ersten Episode (definiert durch das erste Maximum psychotischer Symptome) mit einer mittleren Dauer von 1,1 Jahren bzw. bis zur Erstaufnahme mit einer mittleren Dauer von 1,3 Jahren (Häfner et al. 1995).

■ **Tab. 18.2.** Vergleich von klinischen und operationalen Diagnosen, CATEGO-Subklassen, -Scores und Definitionsindex bei Erstaufnahme (= in der ersten psychotischen Episode) zwischen Männern und Frauen – ABC-Erstepisodenstichprobe (N=232, = 84% von 276 Erstaufnahmen) (aus Häfner 2003).

Diagnose (%) <sup>1</sup>	Frauen (N=124)	Männer (N=108)	P
Schizophrenie mit weiter Definition (ICD-9: 295, 297, 298.3, 298.4)	100%	100%	
Schizophrenie ICD 295	87,1%	88,0%	n.s.
<i>Operationalisierte Diagnosen</i>			
CATEGO ICD 295	79,0%	73,1%	n.s.
CATEGO-Klasse S+	73,4%	67,6%	n.s.
CATEGO – affektive Psychose	13,7%	13,0	n.s.
<i>Scores (Mittelwerte)<sup>2</sup></i>			
PSE: Definitionsindex	7,47	7,49	n.s.
CATEGO: Gesamtscore	40,67	41,44	n.s.
<i>CATEGO-Subscores</i>			
DAH (Wahn, Halluzinationen)	10,83	10,01	n.s.
BSO (Verhalten, Sprache)	8,04	7,85	n.s.
SNR (spezifisches neurotisches Syndrom)	7,11	7,68	n.s.
NSN (nichtspezifisches neurotisches Syndrom)	14,69	15,91	n.s.

<sup>1</sup>chi<sup>2</sup>-Tests; <sup>2</sup>t-Tests; n.s. nicht signifikant

Wie ■ Tab. 18.2 zeigt, fanden sich signifikante Geschlechtsunterschiede in keiner der geprüften klinischen oder operationalisierten Diagnosen, Scores oder Syndromen in der psychotischen Episode (Häfner et al. 1995). Auch die 10 häufigsten Initialsymptome der Schizophrenie zeigten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede mit Ausnahme eines Symptoms, Sorgen, das signifikant häufiger bei Frauen war (Häfner et al. 1995). Dieses Symptom ist jedoch nach den Ergebnissen epidemiologischer Bevölkerungsstudien (Choquet u. Ledoux 1994; Döpfner et al. 1997) eher spezifisch für normales weibliches Verhalten als für die Erkrankung (Häfner 1995).

Dieses eindeutige Ergebnis kommt wahrscheinlich durch das homogene Krankheitsstadium (Prodromalstadium, erste psychotische Episode), die Repräsentativität der Stichprobe und den weiten Altersrange von 12–59 Jahren zustande. Es unterstützt die Annahme, dass die nicht eindeutig gesicherten, aber vielfach gefundenen Geschlechtsunterschiede der Symptomatik in der Literatur eher

methodische Mängel denn wirkliche Geschlechtsunterschiede widerspiegeln. Die Interaktion von Symptomausprägung und Geschlecht mit dem Alter, die eine erhebliche Fehlerquelle bei vergleichenden Studien darstellt, wurde in der Mehrzahl berichteter Analysen nicht berücksichtigt.

Die Mehrzahl vergleichender neuropsychologischer Studien weisen ebenfalls deutliche methodische Mängel auf und sind in ihren Ergebnissen nicht konsistent (Goldstein u. Lewine 2000; Fitzgerald u. Seeman 2000). Goldberg et al. (1995) untersuchten in einer sorgfältig geplanten Studie vier unabhängige Kohorten an Schizophrenie erkrankter Männer und Frauen mit einem umfangreichen Testarsenal. Sie fanden keine nennenswerten Geschlechtsunterschiede in den neuropsychologischen Testergebnissen. Die größten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Ergebnisse finden sich auch hier vorwiegend bei Studien an kleinen, nichtrepräsentativen Samples. Der Stand der Forschung erlaubt jedenfalls noch keine verlässli-



■ **Tab. 18.3.** Art des Krankheitsbeginns und erster Symptome in der Schizophrenie – ABC-Erstepisodenstichprobe (N=232) (nach Häfner et al. 1995).

Art des Krankheitsbeginns <sup>1</sup>	Gesamt (N=232)	Männer (N=108)	Frauen (N=124)
Akut (<1 Monat)	18%	19%	17%
Subakut (> 1 Monat <1 Jahr)	15%	11%	18%
Schleichend oder chronisch (>1 Jahr)	68%	70%	65%
<i>Art erster Symptome<sup>1</sup></i>			
Negative oder nichtspezifische	73%	70%	76%
Positive	7%	7%	6%
Beide Kategorien	20%	22%	19%

<sup>1</sup>Bei keiner der Variablen außer »Sorgen« bestand ein signifikanter Geschlechtsunterschied

chen Aussagen über Geschlechtsunterschiede der neuropsychologischen Befunde bei Schizophrenie. Es liegt aber nahe zu vermuten, dass auch diese Domäne der Krankheitsmerkmale bei Einschluss des gesamten Risikoaalters keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede aufweist.

Der Vergleich empirischer Subtypen mittels sechs clusteranalytisch gefundener Symptommuster, die wir von der psychotischen Frühphase (vom ersten psychotischen Symptom bis zur Erstaufnahme mit einer mittleren Dauer von 1,3 Jahren) gewonnen haben, wovon zwei die positive und Desorganisationssymptomatik, zwei weitere die negative und affektive Symptomatik abbildeten, zeigten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (Löffler u. Häfner 1999).

Zur Prüfung der klinischen Hypothese, dass ein schleichender Beginn, ein langer präpsychotischer Krankheitsverlauf und ein hebephrener Subtyp häufiger bei Männern sind, während ein akuter Krankheitsbeginn mit überwiegend positiven Symptomen häufiger bei Frauen ist, definierten wir drei klinische Subtypen von Krankheitsbeginn (akut: ≤4 Wochen vom Auftreten des ersten Krankheitszeichens bis Erstaufnahme, subakut: ≤1 Jahr, schleichend: >1 Jahr) und drei Kategorien von Symptomen (positiv, negativ und unspezifisch) (■ Tab. 18.3). Keiner der Subtypen und keine der Symptomkategorien zeigten beim Vergleich von Mittelwerten des genannten Altersspektrums der Ersterkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Dies deutet darauf hin, dass diese krankheitsnahen Charakteristika der Schizophrenie – Symptome, psychopathologische Subtypen, Arten des Krankheitsbeginns, Prodromalstadium und der frühe Abschnitt des psychotischen Stadiums – keine größeren Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufweisen, wenn sie sorgfältig auf der Grundlage von Mittelwerten über den gesamten Altersrange verglichen werden (Häfner et al. 1995). Jablensky (1995) fasste bei kritischer Analyse der Literatur die berichteten Ergebnisse zu Geschlechtsunterschieden in der Symptomexpression folgendermaßen zusammen: »Es gibt keine eindeutigen Belege für konsistente Geschlechtsunterschiede im Symptomprofil der Schizophrenie, insbesondere was die Häufigkeit von positiven und negativen Symptomen anbelangt.« Dem ist zuzustimmen.

## 18.8 Geschlechtsunterschiede bei sekundären Verhaltensmustern im Verlauf der Schizophrenie

Eindeutige Geschlechtsunterschiede finden sich jedoch in sekundären Merkmalen oder Komplikationen der Krankheit, nämlich bei Alkohol- und Substanzmissbrauch, bei aggressivem und kriminellem Verhalten, insbesondere bei gewalttätigen Delikten (s unten). All diese Charakteristika finden sich signifikant häufiger bei schizophren erkrankten Männern im Vergleich zu Frauen. Das Risiko kon-

zentriert sich auf die Altersperiode von der Adoleszenz bis zum jungen und mittleren Erwachsenenalter. Dieselben Risiken finden sich, im Wesentlichen konzentriert auf dieselbe Altersperiode, bei Männern in der Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger als bei Frauen (Choquet u. Ledoux 1994; Döpfner et al. 1997; Jenkins et al. 1997; Kandel 2000), was die Annahme nahe legt, dass wir es hier wiederum nicht mit im engeren Sinne krankheitsassoziierten, sondern mit normalen Verhaltensunterschieden der Geschlechter zu tun haben.

Wir haben, um diesen Geschlechtsunterschieden im Sozialverhalten im Detail nachzugehen und Geschlechtsunterschiede im Krankheitsverhalten erfassen zu können, alle Items, die wir zum Zeitpunkt der ersten psychotischen Episode an unserem Erstepisodensample (N=232) erhoben hatten zwischen den Geschlechtern verglichen. Es handelt sich um insgesamt 303 Items aus:

- PSE (Present State Examination; Wing et al. 1974) zur Erfassung der Symptome
- PIRS (Psychological Impairments Rating Schedule; Biehl et al. 1989) zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung
- SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms; Andreasen 1983 zur Erfassung der Negativsymptomatik
- IRAOS (Interview for the Retrospective Assessment of the Onset and Course of Schizophrenia; Häfner et al. 1999a) zur Erfassung von Prodromi und Frühverlauf

Das Ergebnis bestätigt noch einmal das Fehlen substanzieller Unterschiede in der schizophrenen Symptomatik, und zwar sowohl auf der Ebene der positiven als auch der negativen Symptomatik (■ Tab. 18.4; Häfner et al. 1999b). Die wenigen Unterschiede, die nach Kontrolle für Mehrfachtestung bei Männern signifikant häufiger waren, konzentrieren sich auf acht sozial adverse Verhaltensitems: Selbstvernachlässigung, mangelndes Interesse an einem Arbeitsplatz, soziale Unaufmerksamkeit, mangelnde Freizeitaktivität, Kommunikationsdefizite, soziale Behinderung (Gesamteinschätzung), Interesselosigkeit und mangelnde Körperpflege. Analoge Unterschiede in Verhaltensmerkmalen finden sich auch im Vergleich von kumulativen Werten des Frühverlaufs, nämlich beim bereits erwähnten Alkohol- und Substanzmissbrauch. Das sind Charakteristika, die sich ebenfalls als sozial adverses Verhalten klassifizieren lassen. Das einzige Item, das bei Frauen in der ersten psychotischen Episode signifikant häufiger zu beobachten war, ist Überanpassung/Konformität und damit ein sozial positives Verhaltensitem. Wiederum ist zu vermerken, dass dieser Unterschied, der hier für den gesamten Altersrange geprüft ist, maximal in der Periode zwischen Adoleszenz und mittlerem Erwachsenenalter zu beobachten ist und im höheren Lebensalter verschwindet (Häfner et al. 1999b).

Das sozial positive Verhalten der Frauen weist tendenziell auf eine bessere **Compliance** und

■ **Tab. 18.4.** Verhaltensmerkmale mit signifikanten Geschlechtsunterschieden (aus insgesamt 303 PSE-, PIRS-, SANS-, DAS- und IRAOS-Items)<sup>1</sup> – ABC-Erstepisodenstichprobe (N=232) (aus Häfner 1998).

	Häufiger bei Frauen	Häufiger bei Männern
Kumulativ bis zur Erstaufnahme	Unruhe	Substanzmissbrauch Alkoholmissbrauch
Querschnittlich bei Erstaufnahme	Überanpassung/Konformität	Selbstvernachlässigung Mangelndes Interesse an einer Arbeit Soziale Unaufmerksamkeit Verminderte Freizeitaktivität Kommunikationsdefizite Soziale Behinderung (Gesamteinschätzung) Interessenlosigkeit Mangelnde Hygiene

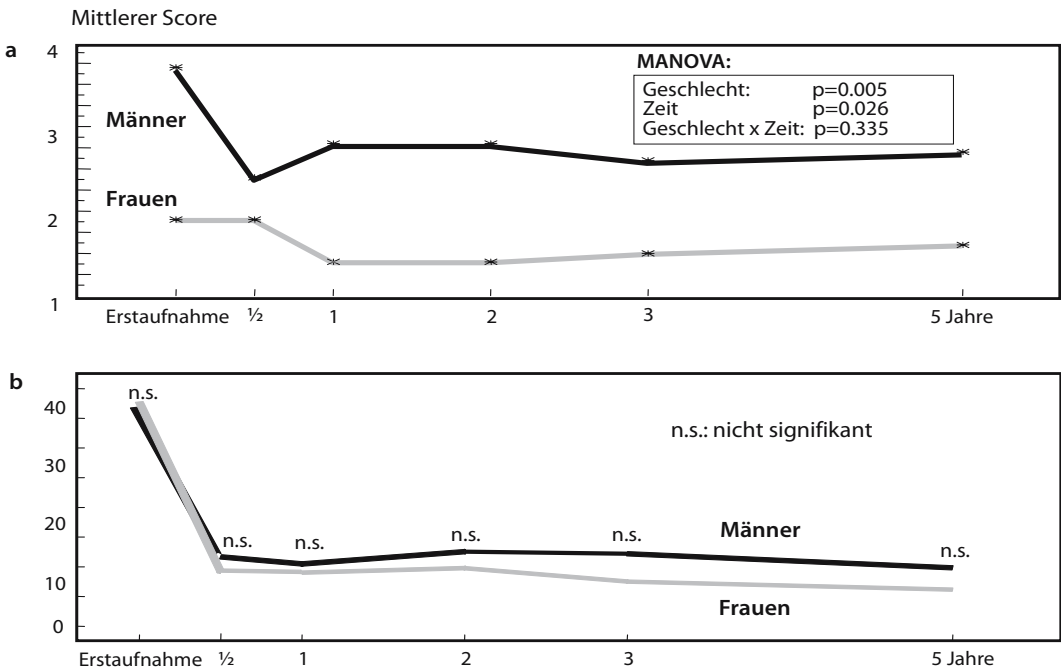
<sup>1</sup>Für Alpha-Korrektur validiert mit »Split-half«-Verfahren

ein generell günstigeres Krankheitsverhalten in der Schizophrenie, während das sozial negative Krankheits- und Bewältigungsverhalten der Männer ungünstige Folgen für die soziale Integration schizophrener Erkrankter damit auch für den sozialen Verlauf der Krankheit haben könnte.

Wirft man wiederum die Frage auf, ob diese Geschlechtsunterschiede im **Sozialverhalten** auf die Krankheit oder auf normale Eigenschaften der Geschlechter zurückzuführen sind, dann ist zu berücksichtigen, dass Bevölkerungsstudien zum Thema konsistent eine größere Häufigkeit nicht nur von Gewaltkriminalität, Alkohol- und Substanzmissbrauch, sondern auch von durchaus vergleichbaren sozialen Verhaltensauffälligkeiten, aggressivem Verhalten und antisozialer Persönlichkeit bei Männern in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter im Vergleich zu Frauen zeigen (Choquet u. Ledoux 1994; Döpfner et al. 1997; Jenkins et al. 1997; Kandel 2000). Diese Befunde legen den Schluss nahe, dass es sich auch hier um ein geschlechts- und altersspezifisches Krankheits-

verhalten denn um den Ausdruck der Krankheit Schizophrenie handelt.

Um die angesprochenen Folgen dieses unterschiedlichen **Krankheitsverhaltens** von Männern und Frauen vor allem in der sozialen Domäne zu demonstrieren, haben wir den Verlauf der acht sozial adversen Verhaltensitems bei beiden Geschlechtern über fünf Jahre ab Erstaufnahme in fünf Querschnitten untersucht (Häfner et al. 1998a). ■ Abb. 18.3 macht deutlich, dass der in der Mehrzahl der Studien demonstrierte ungünstigere soziale Verlauf der Schizophrenie bei Männern im Vergleich zu Frauen weitgehend durch die großen Unterschiede im Krankheitsverhalten der Geschlechter erklärt werden kann. Wenn man dazu den symptombezogenen Verlauf (CATEGO-Gesamtscore) über die gleiche Periode wiederum über fünf Querschnitte analysiert (■ Abb. 18.3b), dann zeigt sich wie im Frühverlauf und in der ersten psychotischen Episode kein Unterschied zwischen den Geschlechtern (Häfner 1998). Dasselbe Bild ergibt sich auch für CATEGO-Teilscores.



■ **Abb. 18.3a,b.** Sozial adverses Verhalten und schizophrene Gesamtsymptomatik über fünf Jahre nach Erstaufnahme (sechs Querschnitte) – ABC-Verlaufsstichprobe erster Krankheitsepisoden von Schizophrenie und schizophrenieähnlichen Störungen (N=115). **a** Sozial adverses Verhalten (Mittelwert). **b** CATEGO-Gesamtscore

## 18.9 Erklärung von Geschlechtsunterschieden durch die Östrogenwirkung

### 18.9.1 Protektive Wirkung von Östrogen

Die Annahme, dass der Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter durch eine Schutzwirkung des Geschlechtshormons Östrogen verursacht wird, ist von Mendelson et al. (1977), Seeman (1981), Loranger (1984), Häfner (1987), Lewine (1988) und Seeman (1996) aufgestellt worden. Einige Studien konnten jedoch keinen Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter finden: Zwei Inanspruchnahmestudien in Indien (Murthy et al. 1988; Gangadhar et al. 2002) und eine japanische Studie (Shimizu et al. 1998) fanden, dass das Erstaufnahmearter für Schizophrenie nicht niedriger, sondern teilweise geringfügig höher für Männer als Frauen ist. Eine in Kroatien durchgeführte Fallregisterstudie (Folnegovic u. Folnegovic-Smalc 1994) fand keinen signifikanten Unterschied im Ersterkrankungsalter in einer großen Stichprobe von 679 Patienten. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss in Betracht gezogen werden, dass die Inanspruchnahme von psychiatrischen Diensten in den ersten drei zitierten Studien vermutlich nicht in allen Alters- und Geschlechtsgruppen nahe bei 100% liegt. Insbesondere in Indien unterliegt das Hilfesuchverhalten bei psychischen Erkrankungen alters- und geschlechtsabhängigen kulturellen und familiären Selektionsfaktoren, so dass eine Verzerrung der Alters- und Geschlechtszusammensetzung der Inanspruchnahmepopulation nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der kroatischen Studie ist zu berücksichtigen, dass die Emigration vorwiegend junger Männer, von der das Untersuchungsgebiet betroffen wurde, die Alters- und Geschlechtszusammensetzung der Risikopopulation beeinflusst haben könnten (Folnegovic u. Folnegovic-Smalc 1994). Eine kanadische Studie von 113 Patienten (Addington et al. 1996), die ebenfalls keine Geschlechtsdifferenz im Ersterkrankungsalter fand, hatte wahrscheinlich durch den Ausschluss älterer Altersgruppen mit Überrepräsentation von Frauen die Erfassung des Geschlechtsunterschieds im Ersterkrankungsalter großenteils verfehlt.

Eine endgültige Antwort auf die Frage, ob das mittlere Ersterkrankungsalter unter Berücksichtigung des gesamten Altersspektrums in allen Ländern und Kulturen für Frauen mehrere Jahre höher ist als für Männer, konnte noch nicht gegeben werden. Alle methodisch sorgfältig durchgeführten Untersuchungen an hinreichend großen repräsentativen Samples haben jedoch einen Unterschied von mehreren Jahren gefunden. Faraone et al. (1994) wandten eine nonparametrische Methode zur Bereinigung der Abweichung der Altersverteilung der hinsichtlich ihres Ersterkrankungsalters untersuchten Männer und Frauen von der normalen Altersverteilung der Geschlechter an. Die nicht korrigierten Daten wiesen einen Altersunterschied von vier Jahren im mittleren Ersterkrankungsalter auf. Nach der Korrektur zeigte die Verteilung des Ersterkrankungsalters eine leichte Verschiebung zu älteren Altersgruppen hin, aber das höhere Ersterkrankungsalter von Frauen im Vergleich zu Männern blieb signifikant. Vorerst wird man davon ausgehen können, dass der Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter wahrscheinlich ein valider und vermutlich auch ein kulturunabhängiger Befund ist.

Dieser Geschlechtsunterschied schrumpft oder verschwindet nur dann, wenn nur Fälle mit einer familiären Belastung durch schizophrene Erkrankungen in der ersten Generation verglichen werden (DeLisi et al. 1994; Kendler u. Walsh 1995; Albus u. Maier 1995; Könnicke et al. 2000). Darauf ist noch zurückzukommen (► Kap. 18.9.6).

Die Erklärung des späteren Ersterkrankungsalters der Frauen mit dem Vorhandensein von Östrogen im weiblichen Organismus lag nahe, nachdem DiPaolo u. Falardeu (1985), Fields u. Gordon (1982) und Hruska (1986) frühzeitig gezeigt hatten, dass im Tierversuch kurzfristige Östrogengaben zu einer dosisabhängigen Modulation des dopaminergen Systems führten. Eine kontrollierte tierexperimentelle Studie (Häfner et al. 1991; Gattaz et al. 1992) prüfte die Effekte einer vierwöchigen Gabe von 17- $\beta$ -E2 auf Apomorphin-induziertes dopaminerges Verhalten

- bei neugeborenen Ratten,
- bei erwachsenen, ovariectomierten Ratten und
- bei scheinovariectomierten Kontrolltieren.

Das Ergebnis zeigte eine signifikante Minderung des Apomorphin-stimulierten dopaminergen Verhaltens im Vergleich zu den beiden Kontrollengruppen (die eine ovariectomiert, die andere scheinoperiert, beide plazebobehandelt). In Post-mortem-Analysen konnten die Autoren zeigen, dass Östrogen die D2-Rezeptorsensitivität reduziert.

### 18.9.2 Biochemische und genomische Mechanismen der Östrogenwirkung im Gehirn

Seit der Entdeckung der Schutzwirkung von Östrogen auf das Psychoserisiko hat die neurobiologische Forschung vermehrte Anstrengungen unternommen, um die Rolle von Östrogen bei Hirnentwicklung und Hirnfunktionen aufzuklären. Östrogenrezeptoren gehören zur Familie der nukleären Steroidrezeptoren (Evans 1988; Vedder u. Behl 2005). Östrogen reguliert die Aktivität einzelner auf Hormone reagierender Gene und setzt in der Zelle komplexe metabolische Prozesse durch Induktion von Genexpressionsmustern in Gang. Die gegenwärtig bekannten **Östrogenrezeptoren**, ER $\alpha$  und ER $\beta$ , werden mehr oder weniger reichlich im Hippokampus (Shughrue et al. 1997) und in den Transmittersystemen des Vorderhirns – Serotonin, Dopamin und Norepinephrin exprimiert – (McEwen u. Alves 1999). Die ER $\alpha$ - und ER $\beta$ -induzierte Genexpression ist an der neuroprotektiven Wirkung von Östrogen beteiligt. Die Gene für das neuroprotektiv wirksame Neurotrophin **BDNF** (brain-derived neurotrophic factor; Singh et al. 1995; Sohrabji et al. 1995; ► Kap. 16) werden von Östrogen reguliert (Vedder u. Behl 2005), und die Transkription des **bcl-2-Gens**, das bei apoptotischem Zelltod eine wichtige Rolle spielt, wird von Östrogen durch ein cAMP-Reaktionselement in der promotorischen Region beeinflusst (Dong et al. 1999).

Neurotrophe Effekte sind an Zellen in vitro durch das Wachstum von Axonen und Dendriten und durch die Bildung von Synapsen mit einer erhöhten Anzahl neuronaler Verbindungen demonstriert worden (Behl 2002).

Heyer et al. (2005) untersuchten auch die grundlegende neuroprotektive Wirkung von 17- $\beta$ -Östradiol an primären Neuronen des Hippokampus. Die

Anwendung von Östrogen vor einer 15-stündigen Hypoxie führte zu einer signifikanten Verminderung von neuronalem Zelltod. Interessanterweise war die Vulnerabilität für Hypoxie und die **direkte** protektive Wirkung von Östrogen ausgeprägter in männlichen als in weiblichen Neuronen.

Neuroprotektive Interventionen sind im Tierexperiment auch bei hypoxischer/ischämischer oder traumatischer Hirnschädigung durchgeführt worden, in einigen Fällen mit positiven Ergebnissen. Es fehlte jedoch bisher an gesicherten klinischen Belegen für vergleichbare neuroprotektive Therapieeffekte beim Menschen (DeKeyser et al. 1999).

Das bedeutet, dass Östrogen breite neurotrophische und neuromodulatorische Effekte besitzt, die offenbar das Risiko der Manifestation einer Psychose reduzieren kann. In wiefern dies bereits durch einen organisatorischen Effekt auf die Hirnentwicklung erfolgt, lässt sich mangels bestätigender Daten bisher nur vermuten. Die biochemischen und genomischen Effekte bieten sich jedoch zur Erklärung, weshalb von der Pubertät an die schizophrene Psychose bei Frauen nicht nur später zum Ausbruch kommt, sondern anfangs auch milder verläuft, während vom Zeitpunkt des Klimakteriums an mit dem Absinken der Östrogenproduktion die bis dahin unterdrückten Erkrankungen noch verspätet zum Ausbruch kommen. Im Gegensatz dazu ist die Schizophrenie bei Männern, die offenbar über keinen analogen Schutzmechanismus verfügen, bereits im frühen Lebensalter vergleichsweise schwerer und erwartungsgemäß auch häufiger. Erst nach dem Menopausealter kehrt sich das Verhältnis um. Es kommt zu dem erwähnten zweiten Gipfel von Krankheitsausbrüchen bei Frauen und ab Zeitpunkt des Rückgangs der Östrogensekretion von der Menopause an zu vergleichsweise schwererer Symptomatik und ungünstigerem Verlauf im Vergleich zu Männern (Retterstol u. Opjordsmoen 1994; Häfner et al. 1998b,c).

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Geschlechtsunterschiede im neuralen Gewebe und an Neuronen und Zellmembranen nicht ausschließlich auf die Wirkung der Gonadenfunktion zurückgehen. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Geschlechtschromosomen auch einen direkten Effekt auf die Differenzierung von Zellen

im Zentralnervensystem haben, so dass die Geschlechtsunterschiede insoweit nicht ausschließlich auf die organisatorischen Effekte der Gonadenhormone in der Entwicklung des ZNS zurückgehen (Dewing et al. 2006; ► Kap. 4). Andererseits tragen diese Differenzierungsprozesse im Zusammenhang mit der im Laufe des Entwicklungsprozesses hinzutretenden Sekretion der Gonadenhormone vermutlich nicht nur zu den beschriebenen »normalen« Geschlechtsunterschieden im Erleben und Verhalten und zu Unterschieden im Ersterkrankungsalter und Symptomatik der Schizophrenie, sondern auch zu Geschlechtsunterschieden im Erkrankungsrisiko von ADHS (Biederman et al. 2002; Gerhson 2002; ► Kap. 13), Gilles-de-la-Tourette-Syndrom (Freeman et al. 2000) und anderen mit dem Risikofaktor »Hirnentwicklungsstörung« assoziierten Störungsmustern bei.

Ein Hinweis, dass die aus Tierexperimenten gewonnenen Erklärungshypothesen zur aktuellen Östrogenwirkung auch auf die menschliche Schizophrenie anwendbar sind, ist an der Tatsache zu sehen, dass Frauen mit Schizophrenie mit einem normalen **menstruellen Zyklus** prämenstruell zu einer Exazerbation der Symptomatik neigen (Hallonquist et al. 1993; Althaus et al. 2000; Choi et al. 2001; Hoff et al. 2001). In einer klinischen Vergleichsstudie fanden Riecher-Rössler et al. (1994a,b) an 32 an Schizophrenie erkrankten Frauen und 29 depressiv erkrankten Frauen – beide Gruppen mit normalen menstruellen Zyklen – signifikante Korrelationen zwischen steigendem Östrogenplasmaspiegel und Symptommaßen für Schizophrenie, aber keine solche Korrelation mit Symptommaßen für Depression (vgl. Hallonquist et al. 1993; Dalton 1959; Endo et al. 1978).

### 18.9.3 Hypoöstrogenismus und Schizophrenie

Der Zusammenhang von niedrigem Östrogenplasmaspiegel und vermehrter Symptomatik und die Hypothese, höhere Östrogenplasmaspiegel böten einen relativen Schutz gegen den Ausbruch der Schizophrenie, erweckten die alte Hypothese wieder, der Hypoöstrogenismus sei ein substanzialer Risikofaktor für schizophrene Psychosen.

In frühen klinischen Studien wurde ohne beweisende empirische Daten ein präorbider Hypoöstrogenismus als ätiologischer Risikofaktor für Schizophrenie vermutet (Kraepelin 1909; Kretschmer 1921; Bleuler 1943; Riecher-Rössler 2005). Inzwischen liegen mehrere indirekte Prüfungen der Hypothese vor. Bergemann et al. (2005) fanden an 75 schizophren erkrankten Frauen im Prämenopausenalter mit aktiven menstruellen Zyklen bei einer mittlerer Krankheitsdauer von 7,5 Jahren im Vergleich mit Normwerten einen eindeutigen Hypoöstrogenismus. Das ist noch kein Beweis, sondern allenfalls ein Hinweis auf die Hypothese. Die Frauen waren überdies mit verschiedenen Neuroleptika behandelt worden und wiesen großenteils erhöhte Prolaktinwerte auf. Die Autoren bedachten nicht, dass die mit konventionellen Neuroleptika behandelten Patientinnen einen erhöhten Hypoöstrogenismus entwickelt haben könnten. Wegen der Ubiquität der Defizite nahmen sie jedoch an, dass schizophrene erkrankte Frauen vor dem Prämenopausenalter meist an Geschlechtshormondysregulation mit Hypoöstrogenismus leiden. Eine größere Zahl von Studien (Hoff et al. 2001; Zhang-Wong u. Seeman 2002; Choi et al. 2001; Huber et al. 2001; Canuso et al. 2002; Übersicht bei Riecher-Rössler 2005) untersuchte Erstepisodensamples von Schizophrenie und fand auch in diesem frühen Krankheitsstadium niedrigere Östrogenspiegel als bei gesunden Kontrollen.

Die eingangs angesprochene Hypothese, ein präorbides Defizit an Östrogensekretion biete keinen ausreichenden Schutz gegen dopaminerge Überfunktion oder Dysbalance und erhöhe so das Schizophrenierisiko, kann so noch nicht als bestätigt gelten. Ein empirischer Nachweis ist jedoch aufwendig. Er wäre mit einer prospektiven kontrollierten Kohortenstudie mit einer hinreichenden Zahl von Hochrisikopersonen möglich. Die Kausalbeziehung könnte auch in Gegenrichtung bestehen, nämlich dass stabile präorbitale Verhaltensmuster oder eine über mehrere Jahre ablaufende Prodromalphase zu erniedrigten Östrogenwerten geführt haben. Das erklärt allerdings das spätere Erkrankungsalter der Frauen genauso wenig wie den vermuteten präorbiden Hypoöstrogenismus. In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass Defizite in Kommunikabilität und Sozialverhalten

häufig bereits in Kindheit und Jugend und im intersexuellen und Partnersuchverhalten in der Adoleszenz der später an Schizophrenie Erkrankenden zu beobachten sind (Malmberg et al. 1998; Jones et al. 1998; Jones 1999; Davidson et al. 1999). Die physiologische Interaktion zwischen aktivem Sexualverhalten und Gonadenhormonsekretion wirkt in beide Richtungen. Es ist schwer, im Nachhinein zwischen einem Hypoöstrogenismus als Folge von asexuellem Verhalten und einem Hypoöstrogenismus als Ursache einer schwachen Libido zu unterscheiden. Beide können mit einem erhöhten Schizophrenierisiko verbunden sein. Dennoch kann die Annahme von Hypoöstrogenismus als Risikofaktor für die weibliche Schizophrenie, auch wenn sie mit dem höheren Erkrankungsalter der Frauen bei weitgehend geschlechtsgleichen Krankheitsformen nicht leicht vereinbar ist, noch nicht als wertlos abgelegt werden, solange sie noch nicht verlässlich widerlegt ist.

#### 18.9.4 Adjuvante Östrogenbehandlung der Schizophrenie

Die neuroleptikaähnliche Wirkung von Östrogen gab frühzeitig den Anlass, eine schizophrene Psychose mit dem Gonadenhormon Östrogen zu behandeln. Die theoretische Bedeutung liegt in der Tatsache, dass zuverlässige Belege für kausale Effekte in Interventionsstudien gewonnen werden. Kulkarni et al. (1999, 2002) prüften die Östrogenhypothese an Frauen in der schizophrenen Episode mit adjuvanter Östrogenmedikation bei traditioneller Neuroleptikatherapie. Die Autoren führten eine systematische Therapievergleichsstudie mit zwei unterschiedlichen Östradioldosen als adjuvante Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie mit Haloperidol durch. Sie stellten eine rasche, signifikante dosisabhängige Besserung der gesamten Symptomatik fest. In zwei Pilotstudien – die eine durchgeführt an schizophren erkrankten Männern – fanden Kulkarni et al. (1999, 2002) auch, dass eine adjuvante Östradiolbehandlung der reinen Antipsychotikagabe von der zweiten Woche an überlegen war. Die längerfristige Wirksamkeit ist noch ungeklärt. Felthous et al. (1980) haben berichtet, dass auch die zusätzliche orale Einnahme eines kom-

binieren Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivs zur Besserung psychotischer Symptomen führt.

Obwohl mehrere Forschergruppen in offenen Studien an Frauen mit akuter Psychose erfolgreich mit adjuvanter Östrogentherapie behandelten, kam eine vor kurzem erschienene Cochrane-Metaanalyse (Chua et al. 2005) zu dem Schluss, dass eine Östrogenbehandlung mit oder ohne Progesteron bei psychotisch erkrankten Frauen keine überzeugenden Vorteile gegenüber einer Placebobehandlung bietet. Der wesentliche Grund ist, dass es noch an Therapievergleichsstudien mit Zufallszuweisung für eine Metaanalyse mangelt.

Häfner et al. (2006) haben kürzlich darauf hingewiesen, dass **Östrogen** die einzige bisher bekannte Substanz und der einzige einfach anwendbare biologische Faktor ist, der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit das Risiko des Ausbruchs einer Schizophrenie aufschieben und die Symptomatik reduzieren kann. Östrogen wäre damit eine aussichtsreiche Basis für Versuche zur **Prävention der Psychose**. Der Grund, weshalb dieses präventive Potenzial noch nicht zur Anwendung kam, liegt in klinischen Bedenken wegen erhöhter Risiken für Brustkrebs, Herzerkrankungen und thromboembolischer Komplikationen bei langfristiger Östrogenbehandlung (Women's-Health-Initiative-Studie: Grimes u. Lobo 2002; Kuller 2003; Million-Women-Studie: Beral 2003). Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit langfristiger Östrogenbehandlung stellen die unerwünschten hormonellen Nebenwirkungen vor allem bei Männern dar. Deshalb verbindet sich gegenwärtig einige Hoffnung mit der Entwicklung von Östrogenpräparaten, die sich auf Neuronen und das zentrale Transmittersystem auswirken, aber keine Wirkung auf das Brust- oder das Gebärmuttergewebe haben (selective estrogen receptor modulators, SERM). Die Entwicklung von geeigneten SERM-Molekülen zur Vorbeugung schizophrener Erkrankungen steht jedoch noch in den Anfängen.

#### 18.9.5 Psychoseerisiko in der Schwangerschaft und Postpartumpsychosen

Die Sekretion und der Blutspiegel von Gonadenhormonen, insbesondere von Östrogen, va-

rieren nicht nur mit dem menstruellen Zyklus, sondern auch mit Schwangerschaft und Geburt. Diese Zu- und Abnahmen der Östrogenkonzentration im Plasma könnten auch Einfluss auf das Schizophrenierisiko und das Symptomausmaß haben. Postpartumpsychosen sind vergleichsweise häufig. Sie sind hauptsächlich durch affektive und durch diagnostisch nicht eindeutig klassifizierbare Syndrome charakterisiert. Kendell et al. (1987) fanden sowohl eine geringere Psychosehäufigkeit während der Schwangerschaft, wenn die Östrogenplasmaspiegel hoch waren, als auch eine beträchtliche Zunahme an Postpartum-erkrankungen. Seeman (1997) verglich psychotische Symptome bei Frauen, die schon vorher an Schizophrenie erkrankt waren, vor und während einer Schwangerschaft und nach Niederkunft. Sie stellte eine Zunahme von Symptomen in Phasen niedriger Östrogenkonzentration, häufige Remissionen während der Schwangerschaft, wenn die Östrogenspiegel hoch waren, und das Wiederaufflackern von Symptomen nach der Geburt, wenn die Östrogenkonzentrationen wieder fielen. Auch Chang u. Renshaw (1986) haben niedrigere Rückfallraten schizophrener erkrankter Frauen während der Schwangerschaft bei erhöhten Östrogenplasmawerten und erhöhte Rückfallraten nach der Geburt berichtet. Schwere Erkrankungsformen an Schizophrenie werden von Geburt und Wochenbett offenbar nicht stark beeinflusst, wie Davies et al. (1995) herausgefunden haben. Eine familiäre Belastung mit bipolarer Erkrankung scheint dagegen ein wichtiger genetischer Risikofaktor für Postpartumpsychosen zu sein (Jones u. Craddock 2002).

Während in der Schwangerschaft der Hormonstatus relativ stabil bleibt, unterliegt er nach Geburt beträchtlichen Schwankungen. Aus diesem Grunde sind zuverlässige Messungen des Hormonspiegels erst einige Wochen nach der Niederkunft möglich, wenn die Werte sich wieder stabilisiert haben (Gregoire 2005; Harris et al. 1989; Nott et al. 1976; Davies et al. 1995).

Im Hinblick auf diese Ergebnisse war es von Interesse zu versuchen, das hohe Rückfallrisiko von Postpartumpsychosen nach der nächsten Schwangerschaft durch eine präventive Östrogenbehandlung zu vermindern. Dazu sind mehrere offene

Studien durchgeführt worden, meist an kleinen Stichproben. In einer solchen offenen, aber systematisch kontrollierten Studie behandelten Kumar et al. (2003) 29 Frauen, die an einer bipolaren oder einer schizoaffektiven Störung erkrankt waren, mit 200, 400 oder 800 mcg Östradiol transdermal über 12 Tage nach der Geburt und mit reduzierten Dosen an weiteren 12 Tagen. Die Rückfallrate ging entgegen der Erwartung nicht zurück. Davies et al. (1995) konnten ebenfalls keine protektive Wirkung einer vor der Geburt verabreichten adjuvanten Östrogentherapie nachweisen.

Gregorie et al. (1996) führten einen Doppelblindversuch mit Zufallszuweisung durch, während dessen 63 Frauen monatlich mit Östradiolhautpflastern (200 mg/Tag) behandelt wurden, während die Kontrollen Placebopflaster bekamen. Die meisten dieser Frauen litten jedoch an Postpartumdepression. 26 depressive Patientinnen erhielten zusätzlich Antidepressiva. Nach einem Monat zeigte die östrogenbehandelte Gruppe eine signifikante Besserung im Vergleich zu der Placebogruppe. Die Inkonsistenz dieser Ergebnisse vor allem gegenüber der Studie von Kumar et al. (2003), ist schwer erklärbar. Vermutlich spielt die vorwiegend depressive Symptomatik eine Rolle. Analoge Studien an den seltenen Wochenbettpsychosen mit eindeutig schizophrenen Symptomen mit adjuvanter Östrogenbehandlung sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Abgesehen von der Tatsache, dass bei psychischen Störungen, die unmittelbar nach der Entbindung auftreten, depressive Syndrome und affektive Psychosen weitaus überwiegen, ist es nicht einfach, zu gesicherten Daten zu gelangen, die einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Östrogenplasmakonzentration in der Postpartumphase und dem Psychose- oder Schizophrenierisiko belegen lassen. Der Zusammenhang zwischen Symptomexazerbation oder -besserung bei vorbestehenden chronischen oder rezidivierenden Psychosen – ausgenommen besonders schwere Fälle – ist bei zunehmender oder abnehmender Östrogenplasmakonzentration während der Schwangerschaft und nach der Geburt besser belegt (Seeman 1997). Erfolge von Interventionsversuchen mit Östrogen in diesem Zusammenhang können derzeit nicht als gesichert gelten.



### 18.9.6 Gleichgewicht zwischen Psychosedisposition und Schutzwirkung von Östrogen

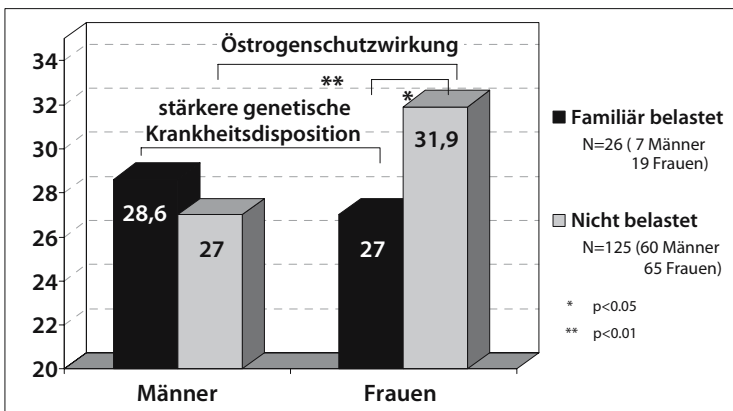
DeLisi et al. (1994), Kendler u. Walsh (1995), Albus u. Maier (1995) und Könnecke et al. (2000) haben signifikant geringere Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter bei schizophren Erkrankten mit familiärer Belastung für Schizophrenie berichtet. In der Studie von Albus u. Maier (1995) verschwand der signifikante Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter bei schizophren erkrankten Geschwistern eines schizophren Erkrankten. Die familiär nicht belasteten Kontrollen wiesen einen höheren Geschlechtsunterschied von 5,7 Jahren im Vergleich zum Mittelwert auf. In unserer Replikationsstudie (Könnecke et al. 2000) fiel der Geschlechtsunterschied im Alter beim Ausbruch der Psychose für familiär belastete Patienten (mindestens ein Verwandter ersten Grades mit Schizophrenie) von 4,2 Jahren in der Gesamtstichprobe auf 1,6 Jahre und somit ebenfalls unter die Signifikanzgrenze. Das Erkrankungsalter in dieser Gruppe war nun bei Frauen geringfügig niedriger als bei Männern. In sporadischen Fällen (keine psychisch erkrankte Verwandten) betrug der Geschlechtsunterschied dagegen hochsignifikante 4,9 Jahre. In Übereinstimmung mit der Östrogenhypothese ging die Veränderung des Geschlechtsunterschieds im Ersterkrankungsalter zwischen familiär belasteten und nicht belasteten Fällen zu Lasten der Frauen, während Männer keine signifikanten Unterschiede im Ersterkrankungsalter

zwischen familiär belasteten und nicht belasteten Fällen zeigten (■ Abb. 18.4).

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese von Albus u. Maier (1995), wonach der verzögernde oder protektive Effekt von Östrogen auf den Ausbruch der Psychose umso schwächer ausfällt, je stärker die genetische Disposition ist. Wir prüften, ob auch andere für Schizophrenie ätiologisch relevante Risikofaktoren wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen die Schutzwirkung von Östrogen zu schwächen vermögen. Tatsächlich zeigten diese Faktoren Effekte, die in die gleiche Richtung gingen – Minderung des Ersterkrankungsalters bei Frauen –, aber geringer ausfielen als bei familiärer Belastung. Östrogen scheint also in der Lage zu sein, den Ausbruch der Schizophrenie umso mehr hinauszuschieben, je schwächer die individuelle Vulnerabilität oder Krankheitsdisposition ist.

### 18.9.7 Kann der Östrogeneffekt den günstigeren sozialen Verlauf der Schizophrenie bei Frauen erklären?

Wie schon erwähnt, zeigt die Mehrzahl einschlägiger Studien prämenopausal einen sozial günstigeren Verlauf der Schizophrenie bei Frauen im Vergleich zu Männern, während der symptombezogene Verlauf, über den gleichen Altersrange verglichen, keine signifikanten Unterschiede aufweist. Der Versuch, die Faktoren zu isolieren, die für diesen Geschlechtsunterschied des Krankheits-



■ **Abb. 18.4.** Die Interaktion (biologische Balance) zwischen Stärke der Krankheitsdisposition (Indikator: familiäre Belastung) und antagonistischer Östrogenwirkung: Alter beim ersten psychotischen Symptom für Männer und Frauen mit/ohne familiäre Belastung mit Schizophrenie – ABC-Ersterpsiodenstichprobe (N=232). (Aus Könnecke et al. 2000)

verlaufs von Bedeutung sind, führt zur Feststellung, dass der mehrjährige Altersunterschied bei Krankheitsausbruch vor allem im Hauptrisikalter zwischen Adoleszenz und jungem Erwachsenenalter mit einem deutlichen Unterschied des sozialen Entwicklungsstands zwischen Männern und Frauen assoziiert ist. Vergleicht man zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs schizophrene erkrankende Männer und Frauen hinsichtlich sechs wesentlicher sozialer Rollen, die zum Erreichen des grundlegenden sozialen Status des Erwachsenenalters in unserer Kultur erfüllt sein müssen, dann stehen die Männer (■ Tab. 18.5 zeigt) in wichtigen sozialen Rollen, maximal bei Ehe und stabiler Partnerschaft, gegenüber den Frauen deutlich zurück (Häfner et al. 1998c). Die signifikante Wirkung des **sozial negativen Krankheitsverhaltens** der Männer auf den 5-Jahres-Verlauf war in Abb. 18.3a dargestellt. Es gilt deshalb, bei der Prüfung der Prädiktoren des sozialen Verlaufs zu berücksichtigen, dass sich der unterschiedliche soziale Entwicklungsstand der Geschlechter bei Krankheitsausbruch wegen einer möglichen Beeinträchtigung des Aufstiegs durch die Krankheit und der soziale Nachteil der Männer wegen des sozial adversen Krankheitsverhaltens im weiteren sozialen Verlauf stabilisieren könnte.

Um diese Fragen beantworten zu können, erfassten wir den sozialen Ausgang nach fünf Jahren, operationalisiert mit dem Anteil der Patienten, die ihren Lebensunterhalt selbst verdienen.

Wir analysierten die Vorhersagekraft der beiden genannten, zwischen den Geschlechtern unterschiedlichen sozialen Prädiktoren, nämlich die **Nichterfüllung von** einer oder mehrerer der sechs **sozialen Rollen** zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Psychose und das Krankheitsverhalten, operationalisiert mit der Anzahl der sozial adversen Items bei **Erstaufnahme**. Außerdem haben wir die bekannten Prognosefaktoren des sozialen Verlaufs, nämlich das Ausmaß der Symptomatik, gemessen mit PSE bei Erstaufnahme, die Art des Krankheitsbeginns (akut, subakut, chronisch), das Alter beim Ausbruch des ersten psychotischen Symptoms und das Geschlecht als Prädiktoren berücksichtigt. Mit schrittweiser logistischer Regression testeten wir die Vorhersage von finanzieller Unabhängigkeit fünf Jahre nach Erstaufnahme durch die genannten Prädiktoren (Häfner 2000b, 2003). Wie ■ Abb. 18.5 auf der rechten Seite zeigt, erreichten die traditionellen Krankheitsvariablen, Symptomatik, Alter bei und Art des Krankheitsausbruchs und das Geschlecht, in diesem Modell keine signifikante prädiktive Bedeutung. Die einzigen **Prädiktoren**, die finanzielle Unabhängigkeit nach fünf Jahren signifikant vorhersagten, waren die Anzahl nicht erfüllter sozialer Rollen bei Krankheitsausbruch und mit einem leicht niedrigerem relativem Risiko (odds ratio) das sozial adverse Krankheitsverhalten.

Diese beiden sozialen Prädiktoren werden jedoch von Alter und Geschlecht mit determiniert. Sie sind wahrscheinlich Mediatorvariablen, die den

■ **Tab. 18.5.** Die Erfüllung sozialer Rollen bei Männern und Frauen beim Auftreten des ersten Zeichens der Krankheit – ABC-Erstepisodenstichprobe (nach Häfner 1996).

Soziale Rolle	Männer (N=108, ME <sup>1</sup> =22,5)	p	Frauen (N=108, ME=25,4)	Gesamt (N=232, ME=24,0)
Schulbildung	70%	n.s.	69%	70%
Berufsausbildung	41%	n.s.	38%	39%
Berufstätigkeit	37%	2	52%	45%
Eigenes Einkommen	44%	n.s.	55%	50%
Eigene Wohnung	39%	2	54%	47%
Ehe, stabile Partnerschaft	28%	3	52%	41%

<sup>1</sup>ME: mittleres Ersterrankungsalter in Jahren; <sup>2</sup>p<0,05; <sup>3</sup>≤0,01; n.s.= nicht signifikant



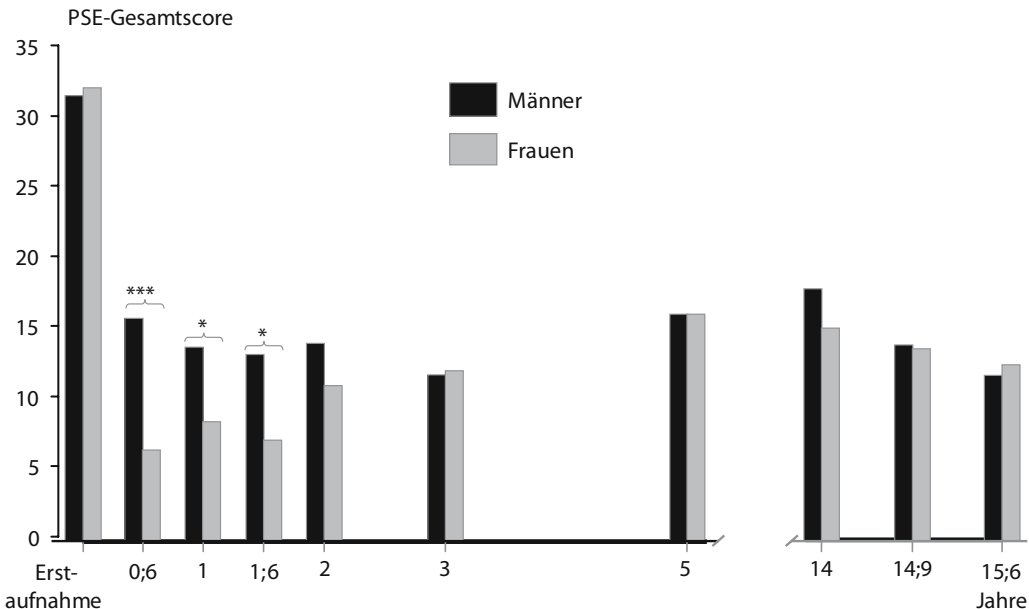
## 18.10 Geschlechtsunterschiede im Langzeitverlauf

Es gibt nur wenige methodisch zuverlässige Langzeitverlaufsstudien zur Schizophrenie, die mit repräsentativen Erstepisodensamples über eine Periode von 10 Jahren oder länger durchgeführt wurden. Drei dieser Studien (an der Heiden et al. 1995, 1996; Opjordsmoen 1991; Goldstein 1988) zeigten – allerdings ohne Berücksichtigung des Alters der Kranken –, dass im Frühverlauf der Schizophrenie beobachtete Geschlechtsunterschiede über lange Follow-up-Perioden schwächer werden oder verschwinden. Harrison et al. (1996) berichteten an einem kleinen Erstaufnahmesample, dass der Geschlechtseffekt über 13 Jahre bestehen blieb, wenn soziodemographische Variablen bei Erstaufnahme und Art des Frühverlaufs kontrolliert wurden.

Die Mannheimer Erstaufnahmestudie an 70 an Schizophrenie erkrankten Patienten, die an 10 Querschnitten über 15,5 Jahre untersucht wur-

den zeigte bei der Symptomatik mit PSE-CATEGORY-Gesamtscores und -Teilscores ein ähnlich hohes Maß an Stabilität (an der Heiden et al. 1995) wie die Studie von Harrison et al. (1996). Frauen zeigten signifikant niedrigere Symptommaße nur in den ersten zwei Jahren nach der Erstaufnahme. 2–15,5 Jahre nach Erstaufnahme wiesen Männer und Frauen fast gleiche Symptommaße auf (■ Abb. 18.6).

In den letzten neun Monaten vor dem 15,5-Jahres-Follow-up ließen die Anteile günstiger (keine Symptome oder Behinderung vorhanden) mit 60% und ungünstiger (mindestens ein positives oder negatives Kernsymptom oder Behinderung) Verläufe mit 40% keinen Geschlechtsunterschied mehr erkennen. Zwei Drittel der symptomfreien Frauen und ein Zehntel der symptomfreien Männer nahmen jedoch weiterhin Neuroleptika ein. Man kann davon ausgehen, dass auch dieser Geschlechtsunterschied auf das geschlechtsspezifische Krankheitsverhalten zurückzuführen ist, d. h. auf das generell kooperativere Verhalten und



■ **Abb. 18.6.** Verlauf der Symptomatik (PSE-Gesamtscore) über 15,5 Jahre nach Erstaufnahme (10 Querschnitte) für Männer und Frauen (Mannheimer Erstaufnahmekohorte der WHO-Disability-Studie; N=70); der signifikant günstigere

Verlauf bei Frauen gleicht sich nach zwei Jahren jenem der Männer an (aus Häfner 2000a, auf der Grundlage von Daten aus an der Heiden et al. 1996)

die bessere Compliance von Frauen im Vergleich zu Männern. Eine alternative Erklärung, die wir nicht falsifizieren können, lautet, dass schizophrene erkrankte Männer, denen es vergleichsweise gut geht, zur Erhaltung ihres Zustands weniger auf neuroleptische Medikation angewiesen sind als Frauen. Da die Gruppe mit vorhandenen Symptomen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Einnahme von Neuroleptika aufwies, ist diese alternative Erklärung nicht sehr wahrscheinlich.

Der Geschlechtsunterschied in sozialer Behinderung, der beim 5-Jahres-Follow-up noch zu beobachten war, verschwand bei späteren Querschnitten, wahrscheinlich aufgrund des altersabhängigen Rückgangs des sozial negativen Verhaltens der Männer.

Trotz des ähnlichen Ausgangs in Hinblick auf die Maße von Symptomatik (PSE-CATEGO) und sozialer Beeinträchtigung (WHO-DAS, Psychiatric Disability Assessment Schedule; WHO 1988; Jung et al. 1989) nach 15,5 Jahren in der Studie von an der Heiden et al. (1996; Häfner 2003) waren zwischen Männern und Frauen erhebliche Unterschiede im objektiven sozialen Status zu registrieren. 71% der Männer und lediglich 23% der Frauen hatten nie geheiratet. Folglich lebten nur 28% der männlichen Patienten, aber 53% der

weiblichen in ehelicher Gemeinschaft und 28% der Männer, aber nur 5% der Frauen in einem betreuten Apartment oder Heim. Naturgemäß hatten auch mehr als zweimal so viele Frauen wie Männer Kinder. Ein interessantes Ergebnis war, dass kein Geschlechtsunterschied im Beschäftigungsstatus zu beobachten war, was mit den wenig unterschiedlichen Behinderungsmaßen von Männern und Frauen im Langzeitverlauf gut übereinstimmt (■ Tab. 18.6).

Die Tatsache, dass Frauen nach Ausbruch der Krankheit mit ihrem Leben besser zurecht kommen als Männer, hat wahrscheinlich mit dem höheren sozialen Entwicklungsstand der Frauen bei Krankheitsausbruch und mit ihrem weniger sozial adversen Verhalten im Verlauf der Krankheit zu tun. Ein großer Anteil der schizophren erkrankten Frauen, die vor dem Krankheitsausbruch oder im Laufe der 15-jährigen Beobachtungsperiode geheiratet hatten, war jedoch – meist krankheitsbedingt – wieder geschieden worden. Einige von ihnen hatten erneut geheiratet. Wahrscheinlich haben auch die traditionellen Rollen und Erwartungen der Geschlechter beim Partnersuchverhalten schizophrene erkrankter Frauen das Finden eines neuen Partners und die Gründung einer Partnerschaft nach einer gescheiterten Partnerschaft zusätzlich erleichtert.

■ **Tab. 18.6.** Vergleich der Lebenssituation schizophrene erkrankter Männer und Frauen 15,5 Jahre nach Erstaufnahme (Mannheimer Kohorte der WHO-Disability-Studie, N=70 bei Einschluss in die Studie). (Aus Häfner 2003, auf der Grundlage von Daten aus an der Heiden et al. 1996)

	Frauen (N=22)	Männer (N=34)	p
Altersmittelwert <sup>1</sup>	44 Jahre	41 Jahre	n.s.
Symptome oder Behinderung vorhanden	59%	62%	n.s.
Nie verheiratet	23%	71%	2
Verheiratet	42%	19%	t
Lebt mit (Ehe-)partner/in <sup>1</sup>	53%	28%	3
Lebt im Heim	5%	28%	t
Hat eigene Kinder	45%	26%	3
Reguläres Beschäftigungsverhältnis	26%	31%	n.s.

<sup>1</sup>n=51 wegen fehlender Daten; p≤0,1; <sup>2</sup>p≤0,01; <sup>3</sup>p≤0,05; n.s.= nicht signifikant

## 18.11 Neuroleptikabehandlung

### 18.11.1 Geschlechtsunterschiede

Eine ganze Reihe von Studien hat Geschlechtsunterschiede in der Wirkung von Neuroleptika bei Männern und Frauen untersucht (Übersicht bei Seeman 2004). Methodologisch zuverlässige, geblindete Studien mit Zufallszuweisung von hinreichend großen Stichproben fehlen jedoch. Die häufig vertretene Annahme lautet, dass aufgrund der neuroleptikaähnlichen Wirkung von Östrogen schizophrene erkrankte Frauen günstiger auf eine Neuroleptikabehandlung reagieren als Männer oder dass sie kleinerer Dosen bedürfen. Die frühe Studie von Seeman (1983), in der die Dosis pro Kilogramm Körpergewicht kontrolliert wurde, zeigte, dass bei prämenopausalen Frauen eine Behandlung mit Neuroleptika der ersten Generation schneller und besser zur Remission führte als bei Männern. Seitdem hat die Autorin mehrere Beobachtungen publiziert, die das ursprüngliche Ergebnis bestätigen und erweitern (Seeman 1989; Dickson 2000). Aber nicht alle Befunde konnten repliziert werden.

Auf der einen Seite zeigten Gattaz et al. (1994), dass perimenstruelle Frauen in der Niedrigöstrogenphase des menstruellen Zyklus niedrigerer Dosen und kürzerer Behandlungsperioden bis zur Remission bedürfen als Patientinnen in einer Hochöstrogenphase des Zyklus. In einer offenen Studie konnten Lindamer et al. (2001) demonstrieren, dass bei Frauen, die mit einer adjuvanten Hormonersatztherapie behandelt wurden, niedrigere Neuroleptikadosen notwendig waren. Auch in dieser Studie wurden Unterschiede im Körpergewicht berücksichtigt.

Mehrere Autoren haben jedoch berichtet, dass unter natürlichen Bedingungen schizophrene erkrankte Frauen häufig mit höheren Neuroleptikadosen als Männer behandelt wurden, vermutlich weil bei Frauen positive Symptome häufiger registriert werden als bei jungen Männern. Im Gegensatz zu all diesen Befunden fanden Salokangas (1995) in einer Beobachtungsstudie über drei Jahre an 1097 ambulant behandelten Patienten mit Schizophrenie, dass die täglichen Neuroleptikadosen bei Frauen im Alter von 20–59 Jahren

mehr oder weniger stabil über Zeit blieben. Während und nach der Menopause nahmen die erforderlichen Dosen jedoch, anders als aufgrund der Östrogenhypothese und der epidemiologischen Daten (schwerere Erkrankungen als bei jungen Frauen) zu erwarten war, leicht ab. Dasselbe traf auch auf die Männer derselben Altersgruppen zu. Salokangas konnte die postmenopausale Zunahme der erforderlichen Neuroleptikadosis, die von Seeman berichtet worden war, nicht bestätigen.

Wahrscheinlich liegt der Grund dieser kontroversen Ergebnisse in den großen Schwierigkeiten, die agonistischen Effekte einer leicht unterschiedlichen antipsychotischen Medikation und einer leicht mildereren Symptomatik durch natürliche Östrogensekretion bei schizophren Erkrankten Frauen zuverlässig zu erfassen. Einmal schafft der exakte Vergleich der Symptommaße zwischen Frauen und Männern in klinischen Studien erhebliche Probleme. Eine der Voraussetzungen sind präzise Vergleiche in denselben Altersgruppen. Ein weiterer Faktor, der den Vergleich erschwert, besteht in den Unterschieden von Selbstbeurteilung und der klinischen Beurteilung der notwendigen Dosis einer Neuroleptikabehandlung. Die dahinter stehenden subjektiven Therapiebedürfnisse sind vermutlich zwischen Frauen und Männern nicht identisch und kleine Unterschiede objektiver Wirksamkeit sind schwer, präzise zu erfassen. Geschlechtsunterschiede in der Pharmakodynamik und die Notwendigkeit, Körpergewicht und Hormonstatus in hinreichend kurzen Abständen präzise zu erfassen, machen die Untersuchung auch nicht einfacher. Diese Komplexität des erforderlichen Designs ist wahrscheinlich der Grund, weshalb es bisher keine Studien gibt, die alle methodischen Voraussetzungen hinreichend berücksichtigen. Was die atypischen Neuroleptika angeht, die durch eine größere Zahl von Rezeptoraffinitäten und eine schwächere Herunterregulierung der D2-Rezeptoren charakterisiert sind, so ist das gegenwärtige Wissen über mögliche agonistische Östrogeneffekte noch gering. Aufgrund der Trends, die einige Ergebnisse andeuten, sollte bei der Therapieplanung das Geschlecht und das Alter der Patienten sorgfältig in Betracht gezogen werden (Seeman 2004).

### 18.11.2 Östrogen und extrapyramidale Nebenwirkungen in der Neuroleptikabehandlung

Studien über Geschlechtsunterschiede im Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen (extrapyramidal side-effects, EPS) im Zusammenhang mit der Behandlung durch Neuroleptika der ersten Generation lieferten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Labelle et al. (2001) untersuchten 292 erwachsene Patienten, die eine Schizophreniediagnose nach DSM-III-R erhalten hatten (206 Männer, 98 Frauen). Die Patienten wurden täglich über acht Wochen mit 1–6 mg Risperidon behandelt. Hinsichtlich EPS (Parkinsonismus, Dystonie und Dyskinesie) wurde zwischen den Geschlechtern kein Unterschied gefunden.

Dagegen berichteten Leung u. Chue (2000) in einem Review über klinische Studien, die bei schizophren erkrankten Frauen trotz einer leicht höheren Neuroleptikadosis (mg/kg Körpergewicht) weniger EPS und tardive Dyskinesien (TD) fanden. Andere Autoren (z. B. Halliday et al. 2002) berichteten über vermehrte Akathisie bei Frauen bei Behandlung mit Neuroleptika der ersten Generation mit der Vermutung eines additiven Effektes von Östrogen. Thompson et al. (2000) berichteten, dass EPS bei neuroleptikabehandelten Patienten, die höhere Östrogenplasmaspiegel aufwiesen, geringer waren. Gegenwärtig kann nur festgestellt werden, dass Östrogen möglicherweise einen gewissen protektiven Effekt gegen EPS und TD besitzt, doch die nur begrenzt konsistenten Ergebnisse und der Mangel an exakter Prüfung bei Berücksichtigung aller relevanten Faktoren erlauben es noch nicht, diesen Effekt als gesichert anzusehen (Ellingrod et al. 2000; Liao et al. 2001).

Der funktionelle Widerspruch zwischen einer vermuteten Abnahme der von antidopaminergen Effekten der Neuroleptika erzeugten EPS und TD mittels der neuroleptikaähnlichen dopaminantagonistischen Wirkung von Östrogen wird von Van Hartesveld u. Joyce (1986) durch differentielle Östrogeneffekte in den mesolimbischen und den mesostriatalen Leitungsbahnen erklärt. Morissette u. DiPaolo (1993) vermuten, dass Östrogen eine zu Dopamin gegensätzliche Wirkung hat. Nach ihren Ergebnissen reduziert Östrogen die dopaminerge

Transmission und führt zu einer kompensatorischen Zunahme der Dichte von Dopaminbindungsstellen. Insbesondere die Bindungsstellen im Striatum nehmen mit steigendem Östrogenspiegel zu.

Der noch unbewiesene günstige Effekt von Östrogen auf das EPS- und TD-Risiko neuroleptischer Therapie verliert an Bedeutung, wenn die typischen Neuroleptika mit ihrem erhöhten Risiko für EPS und TD mehr und mehr durch atypische Neuroleptika ersetzt werden. Diese Substanzen, z. B. Clozapin, besitzen eine niedrigere Affinität zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren und sind mit geringeren EPS und hormonellen Nebenwirkungen, z. B. Prolaktinzunahme, die zur unerwünschten Milchsekretion führt, verbunden (Rosenheck et al. 1997).

### 18.12 Geschlechtsunterschiede in der Hirnentwicklung und in strukturellen Hirnabnormitäten

Die Hirnentwicklung läuft bei männlichem und weiblichem Geschlecht unterschiedlich ab und führt zum **strukturellen Dimorphismus**. Beim weiblichen Geschlecht reift das Gehirn schneller als beim männlichen. Das weibliche Gehirn scheint dadurch in der Entwicklungszeit weniger vulnerabel für Schädigungen zu sein als das männliche. Östrogen (Seeman u. Lang 1990; Häfner et al. 1991) könnte durch seine neurotrophe Wirkung auf Genexpression, Neuronenwachstum und -differenzierung zum Schutz gegen Schädigung beitragen. Dadurch könnte es für den Unterschied zwischen Männern und Frauen im Morbiditätsrisiko für Erkrankungen, die auf Hirnentwicklungsstörungen zurückgehen, verantwortlich sein (Crick u. Zahn-Waxler 2003; De Bellis et al. 2001). Das könnte beispielsweise für das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, für Hyperaktivität-Aufmerksamkeitsstörungen und für schwere Grade von Schreib- und Leseschwäche zutreffen. Bei Schizophrenie beschränkt sich jedoch der krankheitsassoziierte Geschlechtsunterschied auf das Ersterkrankungsalter und so auf eine Verzögerung des Krankheitsausbruchs

Castle u. Murray (1991) nahmen an, dass Geschlechtsunterschiede im Ersterkrankungsalter auf

das häufigere Vorkommen von prä- und perinatalen Komplikationen und damit auf häufigere Hirnentwicklungsstörungen beim männlichen Geschlecht zurückgehen könnten. Castle (2000) erklärt außerdem das Überwiegen von Frauen bei Schizophrenien und Wahnerkrankungen des höheren Lebensalters mit unterschiedlichen Alterungsprozessen des weiblichen und des männlichen Gehirns. Seiner Ansicht nach setzt der Verlust an Dopaminrezeptoren bei Frauen zwar früher ein, führt aber im späten Alter zu einem Überschuss im Vergleich mit Männern. Dieser differentielle Prozess des Verlusts an Dopaminrezeptoren könnte nach Meinung von Castle auch für eine bisher nicht gesicherte größere Häufigkeit von TD bei älteren Frauen nach einer längerfristigen Neuroleptikabehandlung verantwortlich sein.

Auch die Unterscheidung von zwei Typen der Schizophrenie mit unterschiedlichem Ersterkrankungsalter wird mit alternativen Ursachen erklärt:

- Typ 1 – vorwiegend genetisch übertragen – soll hauptsächlich bei Frauen vorkommen und mehr psychotische Symptome und günstige Verläufe zeigen.
- Typ 2 – das Kraepelinsche Defizitsyndrom, durch Hirnentwicklungsstörungen charakterisiert – soll mit negativen Symptomen und ungünstigen Verläufen verbunden sein und hauptsächlich bei Männern auftreten (Crow 1980).

Aber diese Hypothese, die als Erklärungshypothese eine Zeit lang favorisiert wurde, konnte in anspruchsvollen Studien nicht gestützt werden (Geddes u. Lawrie 1995; Jones et al. 1998; Könecke et al. 2000). Insoweit liegen auf der Ebene der Hirnentwicklung nur interessante, aber unbestätigte Theorien zur Erklärung der Geschlechtsunterschiede bei Schizophrenie vor.

Castle (2000) betonte in Übereinstimmung mit unseren Ausführungen (► Kap. 18.5), dass das Verständnis der Geschlechtsunterschiede bei der Schizophrenie die Berücksichtigung biologischer, psychologischer und sozialer Geschlechtsunterschiede in der normalen Entwicklung voraussetzt. Die globalen Unterschiede in der kognitiven Leistung eines reifen männlichen und eines reifen weiblichen Gehirns, die von mehreren Autoren angesprochen werden, sind bescheiden und scheinen auch in

der Schizophrenie eine geringere Rolle zu spielen (Goldberg et al. 1995).

Der Geschlechtsunterschied in der normalen Hirnmorphologie zeigt bei Frauen ein größeres Ausmaß bihemisphärischer Lokalisation von Funktionen und eine stärker ausgeprägte **Lateralisation** bei Männern. Crow (1997) hat auf der Grundlage dieser Geschlechtsunterschiede in der Lateralisation eine spekulative Theorie formuliert: Mit der verzögerten Hirnreifung und der Zunahme der Hirngröße entwickelte sich beim Homo sapiens die Fähigkeit für intensive Kommunikation und sprachliche Interaktion. Crow (1997) versteht Schizophrenie als das Resultat eines Mangels an zerebraler Lateralisation und der mit Lateralisation verbundenen Entwicklung der Sprachfähigkeit in diesem Stadium der Evolution. »Schizophrenie ist der Preis, den der Mensch für die Sprachfähigkeit zahlt. Geschlechtsunterschiede im Grad der Hemisphärendifferenzierung könnten für den Geschlechtsunterschied im Ersterkrankungsalter verantwortlich sein.« Aber diese in die Evolution des Homo sapiens projizierte Hypothese ist schwer zu validieren.

Eine Reihe neuroanatomischer und mit bildgebenden Verfahren, insbesondere mit **struktureller Magnetresonanztomographie**, durchgeführter Studien haben gezeigt, dass morphologische Abnormitäten in der ersten Krankheitsepisode häufiger bei schizophren erkrankten Männern sind als bei Frauen (Andreasen et al. 1990; Bogerts et al. 1990; Castle u. Murray 1991; Lewine u. Seeman 1995; Goldstein 1996). Aber es gibt auch mehrere Studien, die keine über den normalen Geschlechterdimorphismus hinausgehenden strukturellen Unterschiede im Gehirn schizophrener Erkrankter gefunden haben (Flaum et al. 1995). Mehrere strukturelle MRT-Studien fanden, dass vergrößerte Seitenventrikel (Andreasen et al. 1990) und kleinere Hippokampusformationen (Bogerts et al. 1990) bei schizophren erkrankten Männern häufiger als bei Frauen sind. Crow et al. (1989) fanden in einer Post-mortem-Studie ein vergrößertes Planum temporale bei männlichen, aber nicht bei weiblichen Patienten mit Schizophrenie. Andererseits haben einige Studien Ventrikelerweiterung bei Frauen, aber nicht bei Männern gefunden (Nasrallah et al. 1990; Gur et al. 1991).



Obwohl in jüngster Zeit Erstepisodenstudien mit Kontrolle konfundierender Faktoren wie IQ, Ethnizität und soziale Klasse durchgeführt worden sind, ist es noch zu früh für eine definitive Beurteilung von Geschlechtsunterschieden in den strukturellen Hirnanomalien bei der Schizophrenie. Die Gründe für diese Inkonsistenz sind vielfach diskutiert worden. Sie haben wahrscheinlich vorwiegend mit den methodischen Schwierigkeiten dieser Studien (Goldstein 1993, 1995a, b; Lauriello et al. 1997; Goldstein u. Lewine 2000) und mit den kleinen, meist nichtrepräsentativen Stichproben (Moldin 2000) zu tun. Vergleichende Analysen auf der Grundlage funktionell bildgebender Verfahren und neurophysiologischer Parameter haben ebenfalls noch keine endgültigen Antworten auf die Frage der Geschlechtsunterschiede bei Schizophrenie erbracht.

### 18.13 Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen des höheren und hohen Lebensalters

Die erheblich höheren Inzidenzraten für Schizophreniespektrumstörungen bei Frauen im Vergleich zu Männern nach dem Menopausenalter, insbesondere im hohen Lebensalter (>60 Jahre) und ihre schwerere Symptomatik sind wahrscheinlich nicht allein durch Östrogendefizite zu erklären. Die Suche nach möglichen Erklärungsbeiträgen hat zu berücksichtigen, dass die Risikofaktoren von Früh- und Spätschizophrenien unterschiedlich sind. Risikofaktoren für früh ausbrechende Schizophrenien sind in erster Linie die familiäre Belastung mit Schizophrenie durch Angehörige ersten Grades und die Beeinträchtigung der Hirnentwicklung in Schwangerschaft, unter der Geburt oder in der frühen Kindheit, hauptsächlich durch Ereignisse, die das in Entwicklung begriffene Gehirn schädigen (Cannon et al. 2002) und durch Viruszephalitiden und bakterielle Meningoenzephalitiden in den ersten Lebensjahren (Gattaz et al. 2002; Rantakallio et al. 1997). Bei Spätschizophrenien spielt die genetische Belastung und spielen Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen keine wesentliche Rolle mehr (Könnecke et al. 2000). An ihre Stelle treten leichte kognitive

Beeinträchtigung, Sinnesdefekte, in erster Linie Hörverlust, erlebte Einsamkeit und paranoide Persönlichkeit (Jablensky 2003). Das bedeutet, dass das schizophrene Syndrom im Alter durch andere neurobiologische Dysfunktionen als in der Jugend ausgelöst wird.

Bisher sind die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und dem Erkrankungsrisiko an schizophrenen Syndromen im höheren und hohen Lebensalter noch unzureichend aufgeklärt worden. Es liegt nahe, eine unterschiedliche Verteilung dieser Risikofaktoren und eine durch normale Geschlechtsunterschiede im Alter verursachte unterschiedliche Vulnerabilität oder Resilienz gegenüber diesen Faktoren als Beitrag zu den signifikant höheren Morbiditätsraten der Frauen im Vergleich zu den Männern zu vermuten. Mehr aber lässt sich darüber noch nicht aussagen.

### 18.14 Geschlechtsunterschiede der Symptomatik über das gesamte Altersspektrum erster Episoden

Das Lebensalter hat jedoch auch einen von Geschlecht relativ unabhängigen selektiven Einfluss auf Kernsymptome der Schizophrenie, dessen Ausmaß lange Zeit den Glauben nährte, es handle sich nicht um dieselbe Krankheit. Ein Vergleich der Symptomatik in 5-Jahres-Altersgruppen über den gesamten Altersrange von 15 bis über 75 Jahre in einem Sample von 1109 konsekutiven Erstaufnahmen mit Schizophreniespektrumsstörungen (Häfner et al. 1998b) zeigte eine signifikant lineare Zunahme der Häufigkeit von paranoidem und systematisiertem Wahn von Werten um 30% in der Jugend und Adoleszenz auf Werte um 60% bei Schizophrenen im hohen Lebensalter und eine gegengerichtete Abnahme von Symptomen mentaler Desorganisation mit hohen Werten bei Früherkrankungen zu Werten nahe Null bei Spätschizophrenien. Dieser signifikant lineare Alterstrend findet sich mit geringen Unterschieden bei beiden Geschlechtern. Die Autoren führen ihn auf Entwicklungsprozesse von Gehirn und Persönlichkeit zurück, die mit Abnahme der psychischen Vulnerabilität im frühen Alter und Zunahme von Resilienz und rational-protektiver Abwehr im höheren Alter einhergehen.

**Fazit**

Frauen erkranken im Vergleich zu Männern im Mittel einige Jahre später an Schizophrenie. Von der Menopause an tritt bei Frauen ein zweiter Erkrankungsgipfel auf. Danach bleibt ihre Erkrankungshäufigkeit bis ins hohe Lebensalter signifikant höher als bei Männern. Abgesehen vom Einfluss des Lebensalters zeigt das Kernsyndrom der Schizophrenie keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede in der Prodromalphase, der ersten Episode und im Langzeitverlauf. Die erheblichen Geschlechtsunterschiede im sozialen Verlauf gehen auf die günstigeren sozialen Ausgangsbedingungen der Frauen bei späterem Krankheitsausbruch und auf das sozial negative Krankheitsverhalten der Männer zurück. Vor dem Menopausenalter weisen Frauen eine mildere Symptomatik und einen günstigeren Verlauf, nach dem Menopausenalter eine schwerere Symptomatik und einen ungünstigeren Verlauf als Männer auf. Bei Männern treten die schwersten Krankheitsformen im jungen Lebensalter auf. Die Verminderung der Sekretion des Schutzfaktors Östrogen erhöht die Vulnerabilität und führt zu einem Anstieg von Ersterkrankungen und zu etwas schwereren Formen bei jüngeren Frauen. In familiären Fällen sinkt, in sporadischen Fällen steigt der Geschlechtsunterschied im

Ersterkrankungsalter deutlich an. Dies geht auf eine biologische Balance zwischen der Stärke der Krankheitsdisposition und der Schutzwirkung von Östrogen zurück. Die neurobiologischen Grundlagen sind in einer biochemischen (u. a. Sensitivitätsminderung der D2-Rezeptoren) und genomischen Wirkung, vielleicht auch in neuroprotektiven Effekten von Östrogen zu suchen. Eine adjuvante Östrogentherapie psychotischer Episoden scheint bei gleichzeitiger neuroleptischer Basisbehandlung dosisabhängig zu einer rascheren Verminderung der Symptomatik zu führen. Die Primärfaktoren, etwa Ausmaß und Altersveränderung der Östrogensekretion, natürliche Geschlechtsunterschiede im Verhalten und das Ersterkrankungsalter, werden im sozialen Verlauf teilweise über vermittelnde Faktoren, etwa den kognitiven und sozialen Entwicklungsstand bei Krankheitsausbruch und das soziale Verhalten, wirksam.

Östrogen ist die einzige bisher bekannte, präventiv wirksame Substanz, die einen Aufschub des Erkrankungsrisikos und eine Milderung der Symptomatik der Schizophrenie erhoffen lässt. Die Entwicklung wirksamer Substanzen ohne ernstere Nebenwirkungen und Folgerisiken steht jedoch hier noch in ihren Anfängen.

**Literatur**

- Addington D, Addington P, Patten S (1996) Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 41:265–268
- Albus M, Maier W (1995) Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 18:51–57
- Althaus G, Pfuhlmann B, Franzek E (2000) Der Einfluss des Menstruationszyklus auf die Manifestation psychiatrischer Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68:357–362
- an der Heiden W, Krumm B, Müller S, Weber I, Biehl H, Schäfer M (1995) Mannheimer Langzeitstudie der Schizophrenie. *Nervenarzt* 66:820–827
- an der Heiden W, Krumm B, Müller S, Weber I, Biehl H, Schäfer M (1996) Eine prospektive Studie zum Langzeitverlauf schizophrener Psychosen: Ergebnisse der 14-Jahres-Katamnese. *ZMP* 5:66–75
- Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA (1987) DSM-III disorders in preadolescent children: prevalence in a large community sample. *Arch Gen Psychiatry* 44:69–76
- Andreasen NC (1983) The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City
- Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, Alliger RJ, Yuh WTC, Cohen G, Ziebell S (1990) Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47:35–44
- Angermeyer MC, Kühn L (1988) Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:351–364
- APA – American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington
- APA – American Psychiatric Association (1987) *DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington
- APA – American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington

- Bardenstein KK, McGlashan TH, (1990) Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr Res* 3:159–172
- Bebbington PE, Kuipers E (2003) Schizophrenia and psychosocial stresses. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) *Schizophrenia*, 2nd edn. Blackwell Publishing, Oxford, pp 613–636
- Behl C (2002) Neuroprotective effects of estrogens in the central nervous system: mechanisms of action. In: Häfner H (ed) *Risk and protective factors in schizophrenia – towards a conceptual model of the disease process*. Steinkopff, Darmstadt, pp 263–270
- Beral V (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419–427
- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B, Klinga K, Runnebaum B, Resch F (2005) Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 73:357–366
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159:36–42
- Biehl H, Maurer K, Jablensky A, Cooper JE, Tomov T (1989) The WHO Psychological Impairments Rating Schedule (WHO/PIRS). I. Introducing a new instrument for rating observed behaviour and the rationale of the psychological impairment concept. *Br J Psychiatry* 155:68–70
- Bleuter M (1943) Die spätschizophrenen Krankheitsbilder. *Neurol XV* 9:259–290
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvis JMJ, Bilder RM, Lieberman JA (1990) Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimag* 35:1–13
- Campbell SB (1990) *Behavior problems in preschool children*. Guilford, New York
- Cannon M, Caspi A, Moffitt T, Harrington H-L, Taylor A, Murray RM, Poulton R (2002) Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. Results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59:449–456
- Cannon TC, Mednick SA (1993) The schizophrenia high risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 370:33–47
- Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A (1993) Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers: I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 50:551–564
- Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, Schildkraut JJ, Green AL (2002) Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 111:11–20
- Castle DJ (2000) Women and schizophrenia: an epidemiological perspective. In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J (eds) *Women and schizophrenia*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 19–34
- Castle DJ, Murray RM (1991) The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 21:565–575
- Castle DJ, Murray RM (1993) The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 4:691–699
- Castle DJ, Wessely S, Murray RM (1993) Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and association with pre-morbid variables. *Br J Psychiatry* 162:658–664
- Castle DJ, Wessely S, van Os J, Murray RM (1998) *Psychosis in the inner city*. Psychology Press, East Sussex
- Choi SH, Kang SB, Joe SH (2001) Changes in premenstrual symptoms in women with schizophrenia: a prospective study. *Psychosom Med* 6:822–829
- Choquet M, Ledoux S (1994) *Epidémiologie et adolescence*. In: *Confrontations psychiatriques*, vol 27 (no 35). Rhone-Poulenc roter specia, Paris, pp 287–309
- Campbell SB (1990) *Behavior problems in preschool children*. Guilford, New York
- Chang SS, Renshaw DC (1986) Psychosis and pregnancy. *Compr Ther* 12:36–41
- Choi SH, Kang SB, Joe SH (2001) Changes in premenstrual symptoms in women with schizophrenia: a prospective study. *Psychosom Med* 6:822–829
- Chua W, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A, Chua WL (2005) Estrogen for schizophrenia. *Chochrane Database Syst Rev* 19:CD004719
- Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark D, Johnson J, Rojas M, Brook J, Streuning EL (1993) An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence, I: age and gender specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 34:851–867
- Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L (1999) Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 156:1059–64
- Crick NR, Zahn-Waxler C (2003) The development of psychopathology in females and males: current progress and future challenges. *Dev Psychopathol* 15:719–742
- Crow TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process. *Br Med J* 260:66–68
- Crow TJ (1997) Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res* 28:127–141
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DG, Roberts GW (1989) Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A post-mortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry* 46:1145–1146
- Crow TJ, Done DJ, Sacker A (1995) Birth cohort study of the antecedents of psychosis: ontogeny as witness to phylogenetic origins. In: Häfner H, Gattaz WF (eds) *Search for the causes of schizophrenia*, vol III. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 3–20
- Dalton K (1959) Menstruation and acute psychiatric illness. *Br Med J* 1:148–149
- Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M (1999) Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 156:1328–1335

- Davies A, Mclvor RJ, Kumar C (1995) Impact of childbirth on a series of schizophrenic mothers: a comment on the possible influence of oestrogen on schizophrenia. *Schizophr Res* 16:25–31
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM (2001) Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex* 11:552–557
- DeKeyser J, Sulter G, Luiten PG (1999) Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 22:535–540
- DeLisi LE, Bass N, Boccio A, Shields G, Morganti C, Vita A (1994) Age of onset in familial schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51:334–335
- Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E (2006) Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 16:415–420
- Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B (2000) Hormonal side effects in women: Typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clinical Psychiatry* 61 (Suppl. 3):10–15
- DiPaolo T, Falardeau P (1985) Modulation of brain and pituitary dopamine receptors by estrogens and prolactin. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 9:473–480
- Done D, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A (1994a) Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *Br Med J* 309:699–703
- Done DJ, Sacker A, Crow TJ (1994b) Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: Intellectual performance at ages 7 and 11. *Schizophr Res* 11:96–97
- Dong L, Wang W, Wang F, Stoner M, Reed JC, Harigai M, Samudio I, Kladdde MP, Vyhlidal C, Safe S (1999) Mechanisms of transcriptional activation of bcl-2 gene expression by 17beta-estradiol in breast cancer cells. *J Biol Chem* 274:32099–32107
- Döpfner M, Pluck J, Berner W, Fegert JM, Huss M, Lenz K, Schmeck K, Lehmkuhl U, Poustka F, Lehmkuhl G (1997) Psychische Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Studie: Methodik, Alters-, Geschlechts- und Beurteilereffekte. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychotherapie* 25:218–233
- Earls F (1987) Sex differences in psychiatric disorders: origins and developmental influences. *Psychiatr Dev* 1:1–23
- Ellingrod V, Schultz SK, Arndt S (2000) Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, neuroleptic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. *Schizophr Res* 36:1–3
- Endo M, Daiguji M, Asano Y, Yanashita I, Lakahashi S (1978) Periodic psychosis occurring in association with the menstrual cycle. *J Clin Psychiatry* 39:456–461
- Erlenmeyer-Kimling L, Kestenbaum C, Bird H, Hilldoff U (1984) Assessment of the New York high-risk project subjects in sample A who are now clinical deviants. In: Watt N, Anthony N, Wynne EJ, Rolf LC (Eds.) *Children at risk for schizophrenia: A longitudinal perspective*. Cambridge University Press, Cambridge
- Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt BA, Rock D, Roberts S, Bell M, West A (1993) The New York high-risk project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr Bull* 19:141–153
- Evans RM (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889–895
- Faraone SV, Chen WJ, Goldstein JM, Tsuang MT (1994) Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 164:625–629
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, Winokur G, Woodruff RA jr., Munoz R (1972) Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26:57–67
- Felthous AR, Robinson DB, Conroy RW (1980) Prevention of recurrent menstrual psychosis by an oral contraceptive. *Am J Psychiatry* 137:245–246
- Fennig S, Putnam K, Bromet EJ, Galambos N (1995) Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 92:173–177
- Fields JZ, Gordon JH (1982) Estrogen inhibits the dopaminergic supersensitivity induced by neuroleptics. *Life Sciences* 30:229–234
- Fitzgerald P, Seeman MV (2000) Women and schizophrenia: treatment implications. In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J (eds) *Women and schizophrenia*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 95–110
- Flaum M, Swayze VW, O'Leary DS, Yuh, WT, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC (1995) Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:704–714
- Folnegovic Z, Folnegovic-Smalz V (1994) Schizophrenia in Croatia: age of onset differences between males and females. *Schizophr Res* 14:83–91
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor (2000) An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 42:436–47
- Gangadhar BN, Panner Selvan C, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N (2002) Age-at-onset and schizophrenia: reversed gender effect. *Acta Psychiatr Scand* 105:317–319
- Gattaz WF, Behrens S, De Vrie J, Häfner H (1992) Östradiol hemmt Dopamin-vermittelte Verhaltensweisen bei Ratten – ein Tiermodell zur Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 60:8–16
- Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rössler A, Soddu G (1994) Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36:137–139
- Gattaz WF, Abraham AL, Foccacia R (2002) Environmental risk factors of psychosis. In: Häfner H (ed) *Risk and protective factors in schizophrenia*. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, pp 133–138
- Geddes J, Lawrie S (1995) Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 167:786–793
- Gershon J (2002) A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord* 5:143–54
- Goldberg TE, Gold JM, Torrey EF, Weinberger DR (1995) Lack of sex differences in the neuropsychological performance of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:883–888
- Goldstein JM (1988) Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145:684–689

- Goldstein JM (1993) Impact of sampling biases in explaining discrepancies in studies on gender and schizophrenia: a reply. *Schizophr Bull* 19:9–14
- Goldstein JM (1995a) The impact of gender on understanding the epidemiology of schizophrenia. In: Seeman MV (ed) *Gender and psychopathology*. American Psychiatric Press, Washington, pp 159–199
- Goldstein JM (1995b) Gender and the familial transmission of schizophrenia. In: Seeman MV (ed) *Gender and psychopathology*. American Psychiatric Press, Washington
- Goldstein JM (1996) Sex and brain abnormalities in schizophrenia: fact or fiction? *Harvard Rev Psychiatry* 4:110–115
- Goldstein JM, Lewine RRJ (2000) Overview of sex differences in schizophrenia: where have we been and where do we go from here? In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J (eds) *Women and schizophrenia*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 111–143
- Goldstein JM, Link BG (1988) Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 22:141–155
- Gregoire A (2005) Estrogens in perinatal disorders. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds) *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Springer, Wien New York, pp 191–206
- Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW (1996) Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 347:930–933
- Grimes DA, Lobo RA (2002) Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 100:1344–1353
- Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Shtasel D, Kohn M, Zimmerman R, Herman G, Atlas G, Grossman R, Erwin R (1991) Magnetic resonance imaging in schizophrenia: I. Volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiatry* 48:407–412
- Häfner H (1987) Epidemiology of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds) *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 47–74
- Häfner H (1995) Was ist Schizophrenie? Gustav Fischer, Stuttgart Jena
- Häfner H (1996) The epidemiology of onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H, Wolpert EM (eds) *New research in psychiatry*. Hogrefe & Huber, Seattle Toronto, pp 33–60
- Häfner H (1998) Ist es einzig die Krankheit? In: Möller H-J, Müller N (eds) *Schizophrenie – Moderne Konzepte zu Diagnostik, Pathogenese und Therapie*. Springer, Wien, pp 37–59
- Häfner H (2000a) Gender differences in schizophrenia. In: Frank E (ed) *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychopathological Association Series. American Psychiatric Press, Washington, pp 187–228
- Häfner H (2000b) Ist es alles nur die Krankheit? (Schriften der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse der Heidelberger Akademie der Wissenschaften Nr. 7). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Häfner H (2003) Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28:17–45
- Häfner H, an der Heiden W (1997) Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42:139–151
- Häfner H, Riecher A, Maurer K, Löffler W, Munk-Jørgensen P, Strömgen E (1989) How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med* 19:903–918
- Häfner H, Riecher A, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W (1990) Ein Instrument zur retrospektiven Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenie (Instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia – »IRAOS«) – Entwicklung und Ergebnisse. *Z Klin Psychol* 19:230–255
- Häfner H, Behrens S, de Vry J, Gattaz WF, Löffler W, Maurer K, Riecher-Rössler A (1991) Warum erkranken Frauen später an Schizophrenie? *Nervenheilkunde* 10:154–163
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A (1993a) The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162:80–86
- Häfner H, Riecher-Rössler A, an der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W (1993b) Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 23:925–940
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Nowotny B (1995) Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF (eds) *Search for the causes of schizophrenia*, vol. III. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 43–66
- Häfner H, an der Heiden W, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M (1998a) Beginn und Frühverlauf schizophrener Erkrankungen. In: Klosterkötter J (Hrsg) *Frühdiagnostik und Frühbehandlung psychischer Störungen*. Bayer-ZNS-Symposium, Bd. XIII. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 1–28
- Häfner H, Hambrecht M, Löffler W, Munk-Jørgensen P, Riecher-Rössler A (1998b) Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course over the life-cycle. *Psychol Med* 28:351–365
- Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A (1998c) Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24:99–113
- Häfner H, Löffler W, Maurer K, Riecher-Rössler A, Stein A (1999a) Instrument für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen. Huber, Bern
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Stein A, Köneckel R, Hambrecht M (1999b) Onset and prodromal phase and determinants of the course. In: Gattaz WF, Häfner H (eds) *Search for the causes of schizophrenia*. Vol. IV Balance of the century. Steinkopff, Darmstadt, pp 35–58
- Häfner H, Löffler W, Riecher-Rössler A, Häfner-Ranabauer W (2001) Schizophrenie und Wahn im höheren und hohen Lebensalter. *Nervenarzt* 72:347–357
- Häfner H, Löffler W, Maurer K, Riecher-Rössler A, Stein A (2003) IRAOS – Interview for the retrospective assessment of the onset and course of schizophrenia and other psychoses. Hogrefe & Huber, Göttingen

- Häfner H, Ehrenreich H, Gattaz WF, Louza MR, Riecher-Rössler A, Kulkarni J (2006) Oestrogen – a protective factor in schizophrenia? *Current Psychiatry Reviews* 2:339–362
- Halliday J, Farrington S, Macdonald S, Mac Ewan T, Sharkey V, McCreadie R (2002) Nithsdale schizophrenia surveys 23: movement disorders. 20-year review. *Br J Psychiatry* 181:422–427
- Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA (1993) Variaton in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 33:207–209
- Hambrecht M, Maurer K, Sartorius N, Häfner H (1992) Transnational stability of gender differences in schizophrenia? An analysis based on the WHO Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:6–12
- Hambrecht M, Riecher-Rössler A, Fätkenheuer B, Louza MR, Häfner H (1994) Higher morbidity risk for schizophrenia in males: Fact or fiction? *Compr Psychiatry* 35:39–49
- Harris B, Johns S, Fung H, Thomas R; Walker R; Read G; Riad-Fahmy D (1989) The hormonal environment of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 154:660–667
- Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I (1996) Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med* 26:697–705
- Helgason T, Magnusson H (1989) The first 80 years of life. A psychiatric epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand* 79 (Suppl 348):85–94
- Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (Hrsg.) (2000) Schizophrenie und affektive Störungen, 4. Aufl. (Psychiatrie der Gegenwart 5). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Heyer A, Hasselblatt M, von Ahsen N, Häfner H, Siren AL, Ehrenreich H (2005) In vitro gender differences in neuronal survival on hypoxia and in 17beta-estradiol-mediated neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:427–30
- Hochman KM, Lewine RR (2004) Age of menarche and schizophrenia onset in women. *Schizophr Res* 69:183–188
- Hoff AL, Kremen WS, Wieneke MH, Lauriello J, Blankfeld HM, Faustman WO, Csernansky JG, Nordahl TE (2001) Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1134–1139
- Howard R, Castle DJ, Wessely S, Murray RM (1993) A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 163:352–357
- Hruska RE (1986) Evaluation of striatal dopamine receptors by estrogen: Dose and time studies. *J Neurochem* 47:1980–1915
- Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J, von zur Mühlen A, Emrich HM, Schneider U (2001) Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 26:27–35
- Isohanni M, Rantakallio P, Jones P, Järvelin M-R, Isohanni I, Mäkiyö T, Moring J (1998) The predictors of schizophrenia in the 1966 Northern Finland Birth Cohort study. *Schizophr Res* 29:11
- Jablensky A (1995) Schizophrenia: the epidemiological horizon. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds) *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford, pp 206–252
- Jablensky A (2003) The epidemiological horizon. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds) *Schizophrenia*, 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford, pp 203–231
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20. Cambridge University Press, Cambridge
- Jenkins R, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Lewis G, Meltzer H, Petticrew M (1997) The national psychiatric morbidity survey of Great Britain. *Psychol Med* 27:765–774
- Jeste DV, Harris MJ, Pearson GD, Rabins P, Lesser I, Miller B, Coles C, Yassa R (1988) Late-onset schizophrenia. Studying clinical validity. *Psychiatric Clinics of North America* 11:1–13
- Jones I, Craddock N (2002) Do puerperal psychotic episodes identify a more familial subtype of bipolar disorder? Results of a family history study. *Psychiatr Genet* 12:177–80
- Jones PB (1999) Longitudinal approaches to the search for the causes of schizophrenia: Past, present and future. In: Gattaz WF, Häfner H (eds) *Search for the causes of schizophrenia*, vol. IV Balance of the century. Steinkopff, Darmstadt, pp 91–119
- Jones PB, Murray RM, Rodgers B (1995) Childhood risk factors for adult schizophrenia in a general population birth cohort at age 43 years. In: Mednick SA, Hollister JM (eds) *Neural development in schizophrenia*. Plenum Press, New York, pp 151–176
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipilä P (1998) Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 155:355–364
- Jung E, Krumm B, Biehl H, Maurer K, Bauer-Schubart C (1989) DAS – Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung. Beltz, Weinheim
- Kandel DB (2000) Gender differences in the epidemiology of substance dependence in the United States. In: Frank E (ed) *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychopathological Association, Washington, pp 231–252
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C (1987) Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 150:662–73
- Kendler KS, Walsh D (1995) Gender and schizophrenia: results of an epidemiologically based family study. *Br J Psychiatry* 167:184–192
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS (1994) Lifetime and twelve month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51:8–19
- Könnecke R, Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W (2000) Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women. *Schizophr Res* 44:81–93
- Kraepelin E (1909) *Psychiatrie*, Bd. 1–4. Barth, Leipzig
- Kretschmer E (1921) *Körperbau und Charakter*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

- Kulkarni J, de Castella A, Taffe J, Burger H, Reidel A (1999) Clinical estrogen trials in patients with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 12 (Suppl 1):184–185
- Kulkarni J, De Castella A, Downey M, Hammond J, Reidel A, Ward S, White S, Taffe J, Fitzgerald P, Burger H (2002) Clinical estrogen trials in schizophrenia. In: Häfner H, an der Heiden W, Resch F, Schröder J (eds) Risk and protective factors in schizophrenia – towards a conceptual model of the disease process. Steinkopff Verlag, Berlin Heidelberg New York Darmstadt, pp 27–284
- Kuller LH (2003) Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:11–16
- Kumar C, McIvor RJ, Davies T, Brown N, Papadopoulos A, Wieck A, Checkley SA, Campbell IC, Marks MN (2003) Estrogen administration does not reduce of rate of recurrence of affective psychosis after childbirth. *J Clin Psychiatry* 64:112–118
- Labelle A, Light M, Dunbar F (2001) Risperidone treatment in outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can J Psychiatry* 46:534–541
- Lauriello J, Hoff A, Wieneke MH, Blankfeld H, Faustman WO, Rosenbloom M, DeMent S, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A (1997) Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:819–825
- Leung C, Chue P (2000) Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 401:3–38
- Lewine RRJ (1988) Gender and schizophrenia. In: Nasrallah HA (ed) *Handbook of schizophrenia*, Vol. 3. Elsevier, Amsterdam, pp 389–397
- Lewine RRJ, Seeman MV (1995) Gender, brain and schizophrenia: anatomy of differences/differences of anatomy. In: Seeman MV (ed) *Gender and psychopathology*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp 131–158
- Lewis S (1992) Sex and schizophrenia: vive la difference. *Br J Psychiatry* 161:445–450
- Liao D, Yeh Y, Chen H (2001) Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 44:95–98
- Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV (2001) Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms? *Biol Psychiatry* 49:47–51
- Löffler W, Häfner H (1999) Dimensionen der schizophrenen Symptomatik. *Nervenarzt* 70:416–429
- Löffler W, Häfner H, Fätkenheuer B, Maurer K, Riecher-Rössler A, Lützhøft J, Skadhede S, Munk-Jørgensen P, Strömberg E (1994) Validation of Danish case register diagnosis for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 90:196–203
- Loranger AW (1984) Sex difference in age of onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 41:157–161
- Maccoby EE, Jacklin CN (1974) *The psychology of sex differences*. Stanford University Press, Stanford
- Malmberg A, Lewis G, David A, Allebeck P (1998) Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 172:308–313
- McGlashan TH, Bardenstein KK (1990) Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 16:319–329
- McGlashan TH, Hoffman RE (2000) Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 57:637–64
- McEwen BS, Alves SE. (1999) Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 20:279–307
- Mendelson WB, Gillin JC, Wyatt RJ (1977) Sexual physiology and schizophrenia. *Acta Scientifica Venezuelana* 28:417–425
- Moldin SO (2000) Gender and schizophrenia: An overview. In: Frank E (ed) *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC, pp 169–186
- Morissette M, DiPaolo T (1993) Sex and estrous cycle variations of rat striatal dopamine uptake sites. *Neuroendocrinology* 58:16–22
- Mueser KT, Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT (1990a) Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skill, and domains of functioning. *J Psychiatr Res* 24:51–63
- Murray RM, Lewis SW (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J* 295:681–682
- Murray RM, Fearon P (1999) The developmental 'risk factor' model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 33:497–499
- Murthy GVS, Janakiramaiah N, Gangadhar BN, Subbarrishna DK (1998) Sex differences in age at onset of schizophrenia: discrepant findings from India. *Acta Psychiatr Scand* 97:321–325
- Nasrallah R, Schwartzkopf SB, Olson SC, Coffman JA (1990) Gender differences in schizophrenia on MRI brain scans. *Schizophr Bull* 16:205–210
- Nott PM, Franklin M, Armitage C, Gelder MC (1976) Hormonal changes and mood in the puerperium. *Br J Psychiatry* 128:379–383
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G (1994) The vulnerability-stress model of schizophrenia relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 89:58–64
- Opjordsmoen S (1991) Long-term clinical outcome of schizophrenia with special reference to gender differences. *Acta Psychiatr Scand* 83:307–313
- Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, Schulsinger H, Schulsinger F, Mednick SA (1993) Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in offspring of schizophrenic mothers: Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Arch Gen Psychiatry* 50:707–714
- Pearlin LI, Lieberman MA, Menaghan E, Mullan JT (1981) The stress process. *J Health Soc Behav* 22:337–356
- Rantakallio P, Jones P, von Wendt L (1997) Association between central nervous system infections during childhood and adult onset of schizophrenia and other psychoses. *Int J Epidemiol* 26:837–843
- Retterstol N, Opjordsmoen S (1994) Differences in diagnosis and long-term course and outcome between monosymp-

- omatic and other delusional disorders. *Psychopathology* 27:240–246
- Richman N, Stevenson J, Graham P (1982) *Preschool to school: a behavioural study*. Academic Press, London
- Riecher-Rössler A, Häfner H (1993) Schizophrenia and oestrogens – is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:323–328
- Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R (1994a) Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 20:203–214
- Riecher-Rössler A, Häfner H, Dütsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, van Güllick-Bailer M, Löffler W (1994b) Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 36:492–495
- Riecher-Rössler A (2005) Estrogens and schizophrenia. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds) *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Springer, Wien New York, pp 31–52
- Rosenfield S (2000) Gender and dimensions of the self: Implications for internalizing and externalizing behavior. In: Frank E (ed) *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychopathological Association Series. American Psychiatric Press, Washington, pp 23–36
- Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D (1997) A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalised patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 337:809–815
- Ruiz A, Blanco R, Santander J, Miranda E (2000). Relationship between sex differences in onset of schizophrenia and puberty. *J Psychiatr Res* 34:349–353
- Salokangas RKR (1995) Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia – further testing of the estrogen hypothesis. *Schizophr Res* 16:7–16
- Seeman MV (1981) Gender and the onset of schizophrenia: Neuro-humoral influences. *Psychiatr J Univ Ottawa* 6:136–138
- Seeman MV (1982) Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 27:107–112
- Seeman MV (1983) Interaction of sex, age and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 24:125–128
- Seeman MV (1989) Neuroleptic prescription for men and women. *Social Pharmacol* 3:219–236
- Seeman MV (1996) The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 21:123–127
- Seeman MV (1997). *Psychopathology in women and men. Focus on female hormone*. *Am J Psychiatry* 154:1641–1647
- Seeman MV (2004) Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 161:1324–1333
- Seeman MV, Lang M (1990) The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16:185–194
- Shimizu A, Kurachi M, Noda M, Yamaguchi N, Torii H, Isaki K (1988) Influence of sex on age at onset of schizophrenia. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 42:35–40
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I (1997) Comparative distribution of estrogen receptor and X and B MRNA in the rat central nervous system. *J Compr Neurol* 388:507–525
- Singh M, Meyer EM, Simpkins JW (1995) The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague Dawley rats. *Endocrinology* 136:2320–2324
- Sohrabji F, Miranda R, Torran-Allerand CD (1995) Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:11110–11114
- Thompson KN, Kulkarni J, Sergejew AA (2000) Extrapyramidal symptoms and oestrogen. *Acta Psychiatr Scand* 101:130–134
- Van Hartesvelt C, Joyce J (1986) Effects of oestrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev* 10:1–14
- Van Os J, Howard R, Takei N, Murray R (1995) Increasing age is a risk factor for psychosis in the elderly. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 30:161–164
- Vedder H, Behl C. (2005) Estrogens in neuropsychiatric disorders: From physiology to pathophysiology. In: Bergemann N, Riecher-Rössler A (eds) *Estrogen effects in psychiatric disorders*. Springer, Wien New York, pp 1–30
- Walker EF, Weinstein J, Baum K, Neumann CS (1995) Antecedents of schizophrenia: Moderating effects of development and biological sex. In: Häfner H, Gattaz WF (eds) *Search for the causes of schizophrenia, vol. III*. Springer, Berlin Heidelberg Now York Tokyo, pp 21–42
- Weber I (1996) *Lebenszufriedenheit einer Kohorte Schizophrener 15,5 Jahre nach stationärer Aufnahme*. Doctoral thesis for a Doctor scientiarum humanarum of the Mannheim Faculty of Clinical Medicine of the Ruprecht Karls University of Heidelberg
- Weinberger DR (1995) Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds) *Schizophrenia*. Blackwell, Oxford, pp 293–323
- Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M (2000) Gender differences in pre-morbid cognitive performance in a national cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 45:185–190
- WHO – World Health Organization (1978) *Mental disorders: glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases*. WHO, Geneva
- WHO-World Health Organization (1988) *Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS)*. WHO, Geneva
- Wing JK, Cooper JE, Sartorius N (1974) *Measurement and classification of psychiatric symptoms: An instruction manual for the PSE and CATEGO program*. Cambridge University Press, London
- Zhang-Wong J, Seeman MV (2002) Antipsychotic drugs, menstrual regularity, and osteoporosis risk. *Arch Women Ment Health* 5:93–98



# Warum leiden mehr Frauen unter Depression?

*Christine Kühner*

**19.1 Evidenz – 332**

**19.2 Erklärungshypothesen – 335**

19.2.1 Artefakte – 335

19.2.2 Genetische Faktoren – 335

19.2.3 Hormonelle Faktoren – 337

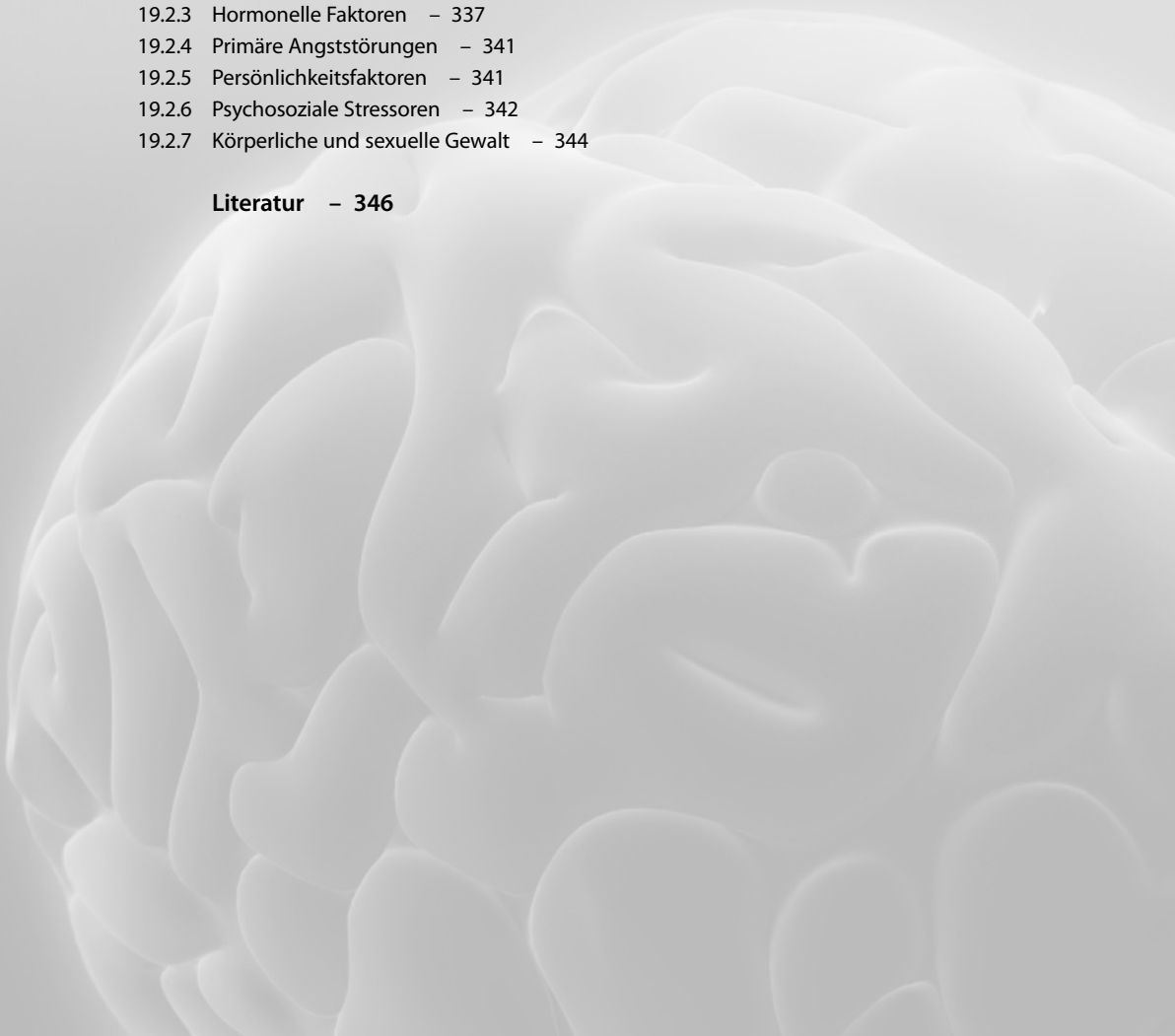
19.2.4 Primäre Angststörungen – 341

19.2.5 Persönlichkeitsfaktoren – 341

19.2.6 Psychosoziale Stressoren – 342

19.2.7 Körperliche und sexuelle Gewalt – 344

**Literatur – 346**





Epidemiologische Studien zeigen, dass psychische Störungen bei Männern und Frauen insgesamt ähnlich häufig anzutreffen sind (Ernst 2001). Dagegen finden sich deutliche Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit spezieller psychischer Störungen. Frauen leiden häufiger an affektiven – hier speziell depressiven – Störungen, Angststörungen, Essstörungen und somatoformen Störungen, während Männer häufiger die Kriterien für Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, antisoziale Persönlichkeitsstörung und Störungen der Impulskontrolle erfüllen. Bipolare Störungen und nichtaffektive psychotische Störungen kommen dagegen mit insgesamt niedrigerer Prävalenz bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vor (Kessler et al. 2005; Wittchen u. Jacobi 2005).

Mit am besten dokumentiert sind die höheren Erkrankungsraten von Frauen bei den depressiven Störungen. Das vorliegende Kapitel zeigt Evidenzen aus aktuellen Studien dazu auf und diskutiert die wichtigsten Erklärungshypothesen für den Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit dieser Störungen.

## 19.1 Evidenz

Unter die unipolaren depressiven Störungen, die durch ausschließlich depressive, nicht aber manische oder hypomanische Phasen gekennzeichnet sind, sind nach ICD-10 und DSM-IV singuläre und rezidivierende typische bzw. majore depressive Episoden und die dysthyme Störung subsumiert. Bereits ältere Arbeiten zeigten für diese Störungsbilder einen klaren Trend zu höheren Erkrankungsraten bei Frauen (Übersicht bei Nolen-Hoeksema 1990). Während der letzten Jahre lieferte eine Reihe methodisch anspruchsvoller Studien hierzu neue Evidenzen. Eine Übersicht über die wichtigsten Arbeiten gibt ■ Tab. 19.1

Wie daraus hervorgeht, variieren die absoluten Prävalenzraten zwischen den Studien beträchtlich. Dies ist zum Teil auf unterschiedliche Erhebungsmethodik und divergierende Diagnosesysteme zurückführbar, zum Teil spiegeln sich hier auch tatsächliche Unterschiede zwischen den untersuchten Ländern bzw. Zentren wieder. Im Vergleich zu den Männern weisen Frauen durchgängig höhere Erkrankungsraten auf (Geschlechterverhältnis 1,3:1 bis 4,1:1, ungewichtete mittlere Ratio 2,0, ■ Tab. 19.1). Insbesondere die beiden weltweiten Multicenterstudien (Weissman et al. 1996; Maier et al. 1999) machen deutlich, dass das erhöhte

Depressionsrisiko von Frauen über verschiedene soziokulturelle Settings hinweg identifizierbar ist.

**Altersbezogene Geschlechtsunterschiede.** Die Depressionsraten von Jungen und Mädchen driften erst in der Pubertät auseinander, in der Vorpubertät sind Jungen mindestens so häufig wie Mädchen betroffen (Essau u. Petermann 1995). In der mittleren Pubertät steigen die Raten insgesamt an, jedoch mit einem deutlicheren Anstieg bei den Mädchen, und im Alter von 18 Jahren ist das typische Geschlechterverhältnis von ca. 2:1 bereits erreicht (Lewinsohn et al. 1993; Hankin et al. 1998; Oldehinkel et al. 1999; ■ Tab. 19.1). Unklar ist, ob sich die Depressionsraten im höheren Alter wieder annähern, es gibt sowohl Belege für (z. B. Gutierrez-Lobos et al. 2002; Bebbington et al. 2003) als auch gegen diese Annahme (Mirowsky 1996; Prince et al. 1999; Angst et al. 2002a, Cairney u. Wade 2002).

**Zunahme von Depressionen in jüngeren Geburtskohorten.** Aus früheren Studien kristallisierte sich bereits ein Trend zur Zunahme depressiver Störungen in jüngeren Geburtskohorten heraus (Fombonne 1998), der durch jüngere Arbeiten Bestätigung findet (z. B. Kessler et al. 1994; 2003; 2005; Sandanger et al. 1999; Murphy et al. 2000). Indirekte Evidenz hierfür zeigt sich auch anhand der neueren

■ **Tab. 19.1.** Aktuelle Befunde zur Prävalenz depressiver Störungen bei Frauen und Männern

Studie/Autoren	Land	Alter (Jahre)	n (ca.)	Diagnosekriterien	Männer (%)	Frauen (%)	Geschlechtsverhältnis
<i>Erwachsene</i>							
NCS Kessler et al. 1994 <sup>1</sup>	USA	15–54	8000	DSM-III-R MDD Dysthymie	12,7 4,8	21,3 8,0	1,7 1,7
Weissman et al. 1996 <sup>1</sup>	Weltweit	18+	38.000	DSM-III-R MDD	k.A.	k.A.	2.1 <sup>2</sup>
NEMESIS Bijl et al. 1998 <sup>1</sup>	Niederlande	18–64	7000	DSM-III-R MDD Dysthymie	10,9 3,8	20,1 8,9	1,8 2,3
WHO-PPGHC Maier et al. 1999 <sup>1</sup>	Weltweit	18–65	25.900	ICD-10 DE	13,8	26,1	1,9
Murphy et al. 2000 <sup>1</sup>	Kanada	18+	1400	DSM-III-R MDD	4,4	11,5	2,6
BGS 98/99 Wittchen et al. 2000 <sup>1</sup>	Deutschland	18–65	4200	DSM-IV Depressive Störungen <sup>3</sup>	11,9	24,5	2,1
ODIN Ayuso-Mateo et al. 2001 <sup>1,4</sup>	Europa	18–64	8700	ICD-10 DE Dysthymie	5,2 0,8	7,9 1,0	1,5 1,3
Depression 2000 Jacobi et al. 2002 <sup>4,5</sup>	Deutschland	15+	20.400	ICD-10 DE	8,7	13,0	1,5
DEPRES Angst et al. 2002a <sup>6</sup>	Europa	16+	78.000	DSM-IV MDD	7,6	14,9	2,0
ESEMeD Alonso et al. 2004 <sup>1</sup>	Europa	18+	21.400	DSM-IV Affektive Störungen	9,5	18,2	1,9
NCS-R Kessler et al. 2003 <sup>1</sup>	USA	18+	9100	DSM-IV MDD	k.A.	k.A.	1,7
ENCP Task Force Wittchen u. Jacobi 2005 <sup>6</sup>	Europa	18–65	150.000	DSM-IV MDD	5,5	11,2	2,0
<i>Jugendliche</i>							
OADP Lewinsohn et al. 1993 <sup>1</sup>	USA	15–19	1700	DSM-III-R MDD Dysthymie	15,2 1,7	31,6 4,1	2,1 2,4
NCS Kessler u. Walters 1998 <sup>1</sup>	USA	15–24	1700	DSM-III-R MDD	10,5	20,6	2,0
DMHDS Hankin et al. 1998 <sup>1</sup>	Australien	18	1000	DSM-III-R MDD	14,1	27,5	2,0
EDSP Oldehinkel et al. 1999 <sup>1</sup>	Deutschland	14–17	1300	DSM-IV MDD Dysthymie	5,4 1,1	8,0 2,3	1,5 2,1
Olsson u. v. Knorrning 1999 <sup>1</sup>	Schweden	16–17	2300	DSM-III-R MDD	2,8	11,5	4,1

<sup>1</sup>Lebenszeitprävalenz

<sup>2</sup>Ungewichteter Median über 10 Studien

<sup>3</sup>einschl. depressive Episoden, Dysthymie und bipolare Störungen

<sup>4</sup>Punktprävalenz (≤4 Wochen)

<sup>5</sup>Fragebogendiagnose (ICD-10-Kriterien)

<sup>6</sup>12-Monats-Prävalenz

NCS (-R) National Comorbidity Survey (Replication); NEMESIS Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study; BGS

Bundesgesundheitsurvey 1998/99; WHO PPGHC World Health Organization Study of Psychological Problems in General Health Care; ODIN Outcomes of Depression International Network; DEPRES Depression Research in European Society; ENCP European College of Neuropsychopharmacology; OADP Oregon Adolescent Depression Project; NCS National Comorbidity Survey; DMHDS = Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study; EDSP Early Developmental Stages of Psychopathology Study; MDD Major Depression; DE depressive Episode

Studien an Jugendlichen (■ Tab. 19.1), wonach bis zum jungen Erwachsenenalter bereits 3–15% der Jungen und 11–32% der Mädchen mindestens eine depressive Episode durchlaufen hatten. Während es als unwahrscheinlich betrachtet wird, dass diese Zunahme auf genetische Ursachen zurückführbar ist, werden als Bedingungsfaktoren mangelnde elterliche Fürsorge und fehlende Bindungen sowie Leistungsanforderungen diskutiert (z. B. Fombonne 1998), es fehlen jedoch systematische Untersuchungen, die diesen Trend empirisch erklären könnten. Offen ist auch, ob sich parallel zu dieser Zunahme die Depressionsraten von Männern und Frauen annähern. Einzelne Studien identifizierten einen Anstieg der Raten bei den Männern und eine Stagnation bei den Frauen, andere dagegen nicht (z. B. Wauterickx u. Bracke 2005; Übersicht bei Kühner 2003). Auch die in ■ Tab. 19.1 aufgelisteten aktuellen Studien an Jugendlichen sprechen gegen eine solche parallele Annäherung in jüngeren Geburtskohorten. Darüber hinaus ermittelten Kessler et al. (1994) anhand des großen NCS-Datensatzes zwar einen ca. 5-fachen Anstieg der Depressionsraten in der jüngsten gegenüber der ältesten Geburtskohorte, jedoch keine Abnahme des prävalenzbezogenen Geschlechterungleichgewichts in aufeinander folgenden Geburtsjahrgängen.

**Inzidenzraten und Krankheitsverlauf.** Longitudinalstudien, die eine prospektive Abschätzung von Inzidenzraten depressiver Störungen in einem bestimmten Zeitfenster erlauben, finden durchgängig höhere Neuerkrankungsraten bei Mädchen und Frauen. Die entsprechenden Inzidenzratenverhältnisse liegen bei der 12–20-Monats-Inzidenz für Major Depression zwischen 1,6 und 3,4 (Lewinsohn et al. 1993; Eaton et al. 1997; Oldehinkel et al. 1999; Bijl et al. 2002). Weniger konsistente Belege finden sich für einen ungünstigeren Krankheitsverlauf bei Frauen. Während verschiedene Bevölkerungs- und Patientenstudien hier keine Geschlechtsunterschiede identifizierten, findet eine Mehrzahl auch höhere Rückfall- oder Chronifizierungsraten bei Frauen (Übersicht bei Kühner 2003).

**Diagnostische Subgruppen und Art der Symptome.** Der Geschlechtsunterschied in den Erkrankungsraten ist beschränkt auf die unipolaren

Depressionen. Bei den bipolaren Störungen – auch bei breiter Definition – findet er sich nicht, hier differieren allerdings Verlauf und symptomatische Ausgestaltung (Kühner 2003). Bei den unipolaren Depressionen ist der gender gap bei der saisonal abhängigen Depression besonders ausgeprägt (Winkler et al. 2002), dasselbe gilt für die atypische Depression (z. B. Angst et al. 2002b, Matza et al. 2003; Marcus et al. 2005).

Während **depressive Kernsymptome** wie Traurigkeit, Niedergeschlagenheit und Anhedonie von Frauen und Männern etwa gleich häufig genannt werden, klagen Frauen häufiger als Männer über **körperliche Depressionssymptome** wie Energieverlust, Müdigkeit, Schlaf- und Appetitstörungen und über Verlangsamung (Kessler et al. 1994; Maier et al. 1999; Silverstein 2002; Szadoczy et al. 2002; Marcus et al. 2005).

Bei depressiven Frauen sind auch sog. **atypische Symptome** wie Gewichtszunahme, Appetitsteigerung und vermehrter Schlaf häufiger, und manche Autoren gehen davon aus, dass der Geschlechtsunterschied in der Depressionsprävalenz weitgehend auf die höhere Prävalenz atypischer Depressionen bei Frauen zurückführbar ist (Angst et al. 2002b). Darüber hinaus nennen depressive Frauen häufiger als depressive Männer auch eine ängstliche Symptomatik mit Nervosität, Panik und Herzklopfen (Angst et al. 2002a; Szadoczy et al. 2002) sowie körperliche Beschwerden und Schmerzen (Silverstein 2002; Lewinsohn et al. 2003).

**Symptomschwere.** Verschiedene Arbeiten zeigen, dass der gender gap in den Prävalenzraten mit einer Zunahme der Zahl an Symptomen größer wird und Frauen insgesamt mehr Symptome berichten als Männer (z. B. Maier et al. 1999; Angst et al. 2002a). Dagegen war in einer europaweiten Bevölkerungsstudie von Angst et al. (2002a) das Geschlechterverhältnis bei der unterschweligen Depression nahezu ausgeglichen.

**Komorbidität.** Frauen weisen insgesamt höhere Komorbiditätsraten psychischer Störungen auf als Männer (Bijl et al. 1998; Kessler et al. 2005). Auch in der Häufigkeit spezifischer komorbider Störungen unterscheiden sich die Geschlechter: bei Frauen überwiegen Angststörungen, bei Männern

Alkohol- und Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit (de Graaf et al. 2002). Auch entwickeln Männer eine Depression häufiger im Gefolge der Substanzerkrankung, während Frauen häufiger sekundäre Substanzerkrankungen bei primärer depressiver Störung entwickeln (Kessler et al. 1996; de Graaf et al. 2002; Dixit u. Crum 2000).

Im Folgenden werden aktuelle Erklärungshypothesen zur Klärung des Geschlechtsunterschieds in der Häufigkeit unipolarer Depressionen überblicksartig diskutiert. Diese konzentrieren sich neben Artefakt-hypothesen auf genetische, hormonelle, persönlichkeitsbedingte und psychosoziale Risikofaktoren.

## 19.2 Erklärungshypothesen

### 19.2.1 Artefakte

Der Vergleich von Daten aus reinen Bevölkerungsstudien und Studien im primären Versorgungsbereich (Weissman et al. 1996; Gater et al. 1998; Maier et al. 1999) zeigt, dass die Größenordnung, in der die Depressionsraten von Frauen die der Männer übersteigen, in beiden Erhebungssettings ähnlich ist. Dies spricht gegen eine **inanspruchnahmebedingte Verzerrung** der Prävalenzschätzungen. Auch die ärztlichen Erkennungsraten von Depressionen waren nach den Ergebnissen der multizentrischen WHO-Allgemeinarztstudie für Männer und Frauen ähnlich (Gater et al. 1998). Neue Untersuchungen (Kühner 1999; Kendler et al. 2001a; Klose u. Jacobi 2004) widersprechen auch der **Recall-Artefakthypothese**, die eine bessere Erinnerungsbereitschaft für negative affektive Zustände bei Frauen als eigentliche Ursache für deren höhere Depressionsraten postuliert. Gegen die Hypothese, dass Frauen eher bereit sind, depressive Symptome zuzugeben, sprechen Beobachtungen aus den epidemiologischen Studien, wonach Frauen nicht wesentlich häufiger als Männer sog. **stigmatisierende Kernsymptome** wie Traurigkeit oder Anhedonie schildern, sondern eher ausgeprägte Symptome im Bereich körperlich-vegetativer Beschwerden (Übersicht bei Kessler 2003).

Eine weitere Artefakthypothese kritisiert einen **kriteriumsbezogenen Geschlechterbias** in den

gängigen Diagnosesystemen wie DSM-IV oder ICD-10, wonach hier »weibliche« Symptome überrepräsentiert sind, während das depressive Erleben von Männern möglicherweise nicht adäquat erfasst wird. So führte Rutz (2001) den Begriff der »männlichen« Depression ein, der anstatt der depressiven Leitsymptome Niedergeschlagenheit und Anhedonie durch höhere Reizbarkeit, geringe Stresstoleranz und antisoziale Züge gekennzeichnet ist. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass viele der Studien, die Evidenzen für höhere Depressionsraten bei Frauen lieferten, in den 80er-Jahren unter Anwendung von DSM-III-Kriterien durchgeführt wurden, in denen Irritabilität als depressives Leitsymptom enthalten war. Auch zeigen klinische und populationsbasierte Studien entgegen der Annahme keine höheren Reizbarkeitswerte bei Männern (z. B. Lewinsohn et al. 2003; Perlis et al. 2005).

Die hier angesprochene Diskussion berührt jedoch auch die Frage der grundsätzlichen Validität der derzeitigen Klassifikationen, die sich hauptsächlich auf die Beschreibung psychopathologischer Symptome konzentrieren. So sind z. B. bestimmte neurobiologische Krankheitskorrelate, wie der Mangel an serotonerger Transmission, auch bei vielen anderen psychischen Störungen relevant (z. B. Schizophrenie, Angststörungen, Essstörungen, Borderline-Störung, antisozialer Persönlichkeitsstörung und Störungen der Impulskontrolle), die sich in anderen psychopathologischen Symptomen äußern und zum Teil durch höhere Prävalenzraten bei Männern charakterisiert sind.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass mögliche Artefakte zwar berücksichtigt werden sollten, ihr Erklärungspotenzial jedoch als zu klein betrachtet wird, um relevante Anteile am Überwiegen der Depressionsraten bei Frauen zu erklären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um ein reales Phänomen handelt.

### 19.2.2 Genetische Faktoren

#### Genetisches Risiko

Eine Beteiligung genetischer Faktoren bei der Ätiopathogenese depressiver Störungen ist anhand von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

inzwischen gut belegt. Die Konkordanzraten monozygoter gegenüber dizygoten Zwillingen wird auf 44% gegenüber 20% geschätzt (McGuffin et al. 2003). Eine Metaanalyse von Sullivan et al. (2000) an mehr als 20.000 Zwillingspaaren aus klinischen und nichtklinischen Stichproben schätzt die Heritabilität unipolarer Depressionen auf ca. 35%, dies zeigt, dass neben der genetischen Disposition soziale und Umweltfaktoren eine bedeutsame Rolle spielen. Angenommen wird eine multifaktorielle Genese mit mehreren beteiligten Genen, deren pathologische Varianten das Erkrankungsrisiko erhöhen, ohne jedoch im Einzelnen notwendige oder hinreichende Voraussetzung für das Auftreten der Erkrankung zu sein. Die systematische Identifikation und Lokalisierung spezieller Dispositionsgene stehen jedoch noch am Anfang. Ein Problem hierfür liegt in der vermuteten ätiologischen Heterogenität der Erkrankung selbst, da die potenzielle Zahl beteiligter Gene gegenüber eher homogenen Erkrankungen erhöht ist, zum anderen erschweren wahrscheinliche Gen-Umwelt-Interaktionen (s. unten) die Identifikation entsprechender Kandidatengene (Maier 2004).

Nach der Metaanalyse von Sullivan et al. (2000) haben Männer und Frauen ein vergleichbares genetisches Risiko, an einer depressiven Störung zu erkranken. Neuere Analysen der Arbeitsgruppe um Kendler (Kendler et al. 2001b, 2006) weisen dagegen auf einen stärkeren genetischen Einfluss für Frauen hin, insbesondere bei breiter Diagnosedefinition (Frauen 40–42%, Männer 29–31%). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ein Teil der genetischen Risikofaktoren für Frauen und Männer unterschiedliche Auswirkungen haben bzw. nur für ein Geschlecht von Bedeutung sind (Sullivan et al. 2000; Abkevich et al. 2003; Fullerton et al. 2003; Holmans et al. 2004; Nash et al. 2004; Kendler et al. 2006).

### Gen-Umwelt-Interaktionen

Bei der Frage des Zusammenhangs zwischen molekularen Funktionen von Genen, Verhalten und psychosozialen Faktoren weist eine Mehrzahl jüngerer Studien darauf hin, dass die Anfälligkeit für Depressionen möglicherweise durch bestimmte Gen-Umwelt-Interaktionen erklärbar

ist. Das **Serotonintransportergen** (5-HTT-Gen, lokalisiert auf Chromosom 17) enthält die Erbinformation für ein Protein, das den Serotonintransport im Gehirn steuert. Serotonin steuert als Neurotransmitter beim Menschen u. a. Affekt, Schlafrhythmus, Sexualität und Körpertemperatur; depressive Zustände sind häufig durch einen Serotoninmangel gekennzeichnet. Für die Transkriptionskontrollregion der Sequenz, die 5-HTT kodiert, wurde ein Polymorphismus mit einem langen und einem kurzen Allel identifiziert, wobei das kurze Allel eine reduzierte 5-HTT-Funktion aufweist.

Erstmalig fanden Caspi et al. (2003), dass Personen mit der langen Variante des 5-HTT-Gens relativ resistent gegen Stress sind, während Personen mit kurzem Allel (s/s-Genotyp) auf belastende Lebensereignisse besonders vulnerabel reagieren. Entsprechende Befunde zur Gen-Umwelt-Interaktion des 5-HTT-Gens mit psychischen Stressoren berichteten in der Folge u. a. Eley et al. (2004), Kaufman et al. (2004), Fox et al. (2005), Grabe et al. (2005), Kendler et al. (2005) und Wilhelm et al. (2006). Zwei weitere Arbeiten konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen (Gillespie et al. 2005; Surtees et al. 2006).

Inwieweit geschlechtsspezifische Gen-Umwelt-Interaktionen als mögliche Ursachen der höheren Depressionsraten bei Frauen gelten können, lässt sich anhand dieser ersten Arbeiten noch nicht schlüssig beantworten. Sollte dies der Fall sein, so müsste der Zusammenhang zwischen 5-HTT-Polymorphismus und Stress für beide Geschlechter unterschiedlich eng ausfallen. Tatsächlich berichteten Eley et al. (2004) für Adoleszente und Grabe et al. (2005) für Erwachsene über deutlichere 5-HTT-Stress-Interaktionen bei Mädchen und Frauen. Allerdings fehlt in diesen Studien die Betrachtung möglicher differenzieller – und damit nicht gleichermaßen erfasster – psychosozialer Risikoprofile für Männer und Frauen, auch lagen in beiden Studien kleinere männliche Stichprobengrößen vor, die die statistische Power zur Identifizierung solcher Effekte herabsetzen. Andere Studien berichteten über einen fehlenden Einfluss des Geschlechts auf die Enge der beobachteten Gen-Umwelt-Interaktion (Caspi et al. 2003; Kendler et al. 2005; Wilhelm et al. 2006).

### 19.2.3 Hormonelle Faktoren

Biologische Erklärungsversuche befassen sich hauptsächlich mit der Rolle weiblicher Sexualhormone, insbesondere des **Östrogens** und des **Progesterons** für die höheren Depressionsraten bei Frauen. Östrogenrezeptoren sind im Kortex und in limbischen Strukturen weit verbreitet. In Tiermodellen wurde aufgezeigt, dass Östrogen die Synthese, den Metabolismus und die Ausschüttung von Neurotransmittern moduliert, die wiederum Kognition und Affekte beeinflussen, wie Serotonin, Dopamin und Norepinephrin (Amin et al. 2005). Östrogen ist auch an der Steuerung neuroendokriner Systeme beteiligt, wie dem der **Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** (HHNA), die bei depressiven Erkrankungen ebenfalls dysreguliert ist.

Angenommen wird zum einen, dass ein Ungleichgewicht, ein rapider Abfall oder sonstige Veränderungen im Östrogen- und Progesteronspiegel Frauen einem erhöhten Risiko für Depressionen aussetzen. Besonders vulnerable Phasen sind demnach Menarche, prämenstruelle Phase, Postpartumphase sowie (Peri-)Menopause (Übersicht bei Amin et al. 2005). Zum anderen wird angenommen, dass eine Funktion des Östrogens darin besteht, die Wirkung von Stresshormonen (Glukokortikoiden) abzumildern, und ein zyklisch oder sonstig bedingter Östrogenmangel Frauen stressanfälliger und damit ebenfalls depressionsvulnerabler macht (Young u. Altemus 2004). Eine dritte Argumentation betont die Rolle des Sexualhormons **Oxytozins** als biologisches Substrat interpersoneller Bedürfnisse von Frauen und der daraus resultierenden Vulnerabilität bei Frustration dieser Bedürfnisse (Cyranski et al. 2000; Goldberg 2006). Die Ausschüttung von Oxytozin scheint wiederum über Östrogen verstärkt zu werden, wie zumindest im Tiermodell nachgewiesen wurde (McCarthy et al. 1996; Übersicht bei Taylor et al. 2000).

#### Hormonelle Umstellungsphasen

Direkte Einflüsse hormoneller Faktoren auf die höheren Depressionsraten von Frauen im Vergleich zu Männern setzen zunächst voraus, dass die epidemiologischen Daten Häufungen depressi-

ver Erkrankungen in den postulierten vulnerablen Phasen (Menarche, prämenstruelle, postnatale und (peri-)menopausale Phase) anzeigen und zudem quantitativ messbare Beziehungen zwischen Hormonlevels und Depressivität identifizierbar sind. Welche Evidenzen finden sich hierzu?

**Pubertät.** Wie bereits erwähnt, entwickeln sich in der Pubertätsphase die Depressionsraten von Mädchen und Jungen tatsächlich dramatisch auseinander. Ergebnisse zum direkten Einfluss von Geschlechtshormonen auf das Auseinanderdriften der Depressionsraten in der Pubertät sind derzeit jedoch noch uneinheitlich. Im Vergleich zum chronologischen Alter ist der pubertäre Reifungsgrad ein besserer Prädiktor adoleszenter Depression bei Mädchen (Patton et al. 1996). Angold et al. (1999) fanden eine direkte Beziehung zwischen dem Anstieg der Geschlechtshormone und negativem Affekt bei Mädchen, während andere Studien hierzu überwiegend negative Befunde lieferten (Übersicht bei Hankin u. Abramson 2001). Der Pubertätsstatus von Jungen und Mädchen ist allerdings nicht als isolierte biologische Größe zu betrachten, da komplexe Interaktionen mit sozialen und kulturellen Einflussgrößen zu berücksichtigen sind (Übersicht bei Kühner 2001). So ist z. B. der Zusammenhang zwischen Eintritt der Menarche und Depressivität bei Mädchen in verschiedenen ethnischen Settings ganz unterschiedlich (Hayward et al. 1999; Wichstrom 1999), ebenso der Zusammenhang zwischen besonders frühem oder spätem Einsetzen der Menarche und Depressivität von Mädchen in verschiedenen Kulturen (Wichstrom 1999).

Schließlich ist das Auseinanderdifferenzieren von Geschlechtsrollen in der Adoleszenz, als »**gender intensification**« (Wichstrom 1999) bezeichnet, für Mädchen mit mehr Stress verbunden als für Jungen, was sich u. a. in größerer Unzufriedenheit mit dem eigenen Körperbild und stressvollen interpersonellen Lebensereignissen und Belastungen ausdrückt. Beide Phänomene sind bei Mädchen enger mit Depressivität assoziiert als bei Jungen (Übersicht bei Crick u. Zahn-Waxler 2003). Verschiedene Entwicklungsmodelle berücksichtigen entsprechend – wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung – biologische, psychologische und psychosoziale Risikofaktoren der Adoleszenz, um den

stärkeren Anstieg der Depressionsraten von Mädchen in dieser Übergangsphase zu erklären (Übersicht bei Crick u. Zahn-Waxler 2003). Empirische Überprüfungen solcher Modelle unter Einschluss hormoneller Faktoren stehen jedoch noch aus.

**Prämenstruelles dysphorisches Syndrom.** Zur Häufigkeit des prämenstruellen dysphorischen Syndroms (PMDS) werden in retrospektiven Befragungen häufig deutliche Überschätzungen angegeben. Eine methodisch gut kontrollierte prospektive Studie an mehreren tausend Frauen fand eine zyklusabhängige Vulnerabilität für ausgeprägte affektive Symptome mit einer Prävalenz von ca. 1% (Ramcharan et al. 1992). Andere Autoren berichten von einer mittleren Prävalenz von etwa 5% (Landen u. Eriksson 2003). Es wird angenommen, dass bei der PMDS eine erhöhte Sensibilität für Veränderungen der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen wirksam ist, die sich negativ auf den Serotoninstoffwechsel auswirkt. Allerdings ist die empirische Befundlage zum Zusammenhang zwischen Serotonin und Östrogenkonzentrationen über den Menstruationszyklus hinweg derzeit völlig inkonsistent, wahrscheinlich mitbedingt durch die beschränkten Möglichkeiten der reliablen Erfassung der zentralnervösen Serotoninfunktion (Amin et al. 2005).

Von verschiedenen Autoren wird inzwischen empfohlen, das PMDS nicht als Variante depressiver Störungen, sondern als eigenständige diagnostische Kategorie zu betrachten, da sich sowohl die Leitsymptome (Reizbarkeit und Affektlabilität), die Phasendauer als auch die Wirklatenz der antidepressiven Medikation (SSRI) von denen der Depressionen deutlich unterscheiden (Landen u. Eriksson 2003).

**Postpartumphase.** Die Postpartumdepression (PPD) trifft nach einer Metaanalyse von O'Hara u. Swain (1996) ca. 13% aller entbindenden Frauen. Diese Rate ist, entgegen der landläufigen Meinung, gegenüber den Depressionsraten nichtgebärender Frauen vergleichbarer Altersgruppen nicht wesentlich erhöht (Brockington 2004). Dies spricht – auf die Allgemeinbevölkerung bezogen – gegen eine substanzielle Bedeutung hormoneller Faktoren auf die Entwicklung der PPD. Auch Männer

entwickeln postpartale Depressionen, wenn auch mit niedrigerer Prävalenz (ca. 4–5%, Ballard et al. 1994). Zwei große Metaanalysen (Beck 2001; O'Hara u. Swain 1996) identifizierten als beste Prädiktoren mütterlicher PPD übereinstimmend Merkmale wie Depression in der Anamnese und während der Schwangerschaft, fehlende Unterstützung durch den Partner und das soziale Netzwerk sowie stressvolle Lebensereignisse, während bislang keine Evidenzen für direkte Zusammenhänge mit hormonellen Faktoren vorliegen.

Studien aus verschiedenen nichtwestlichen Ländern (Türkei, China, Indien) zeigen zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren einen klaren Effekt des weiblichen Geschlechts des Neugeborenen auf die Entwicklung mütterlicher postnataler Depression auf (Goldbort 2006). Interkulturelle Beobachtungen weisen weiterhin darauf hin, dass in Kulturen mit niedriger PPD-Prävalenz entbindende Mütter besonders ausgeprägte soziale Unterstützung erfahren (Miller 2002). Umgekehrt liegen die Raten in Ländern, in denen Frauen wenig Kontrolle über ihre reproduktive Gesundheit haben, überproportional hoch (23–35%; Patel et al. 2002). Diese Befunde sind mit einfachen hormonellen Modellen schlecht vereinbar. Sie unterstreichen zum einen die Bedeutung psychosozialer Faktoren bei der PPD, zum anderen legen sie nahe, dass bei der weitaus überwiegenden Zahl betroffener Frauen eine allgemeine Vulnerabilität gegenüber Depression vorliegt, die nicht auf die postpartale Phase beschränkt ist. Allerdings mag hier ätiologische Heterogenität eine Rolle spielen: Bloch et al. (2000) fanden bei einer Subgruppe von Frauen mit ursprünglich postpartalem Depressionsbeginn eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber hormonellen Schwankungen, wie sie nach der Entbindung vorliegen. Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass es sich hierbei um eine Studie mit kleiner Fallzahl handelt, die bis dato häufig zitiert, empirisch jedoch noch nicht repliziert wurde.

**(Peri-)Menopause.** Für die Übergangsphase in die Menopause zeigten ältere Längsschnittstudien an der Bevölkerung keinen disproportionalen Anstieg der Neuerkrankungsraten bei Frauen, jedoch ein etwas erhöhtes Rückfallrisiko für Frauen mit früheren Episoden (Harlow et al. 2003). Zwei neuere Ar-



beiten fanden dagegen eine signifikante Zunahme depressiver Symptome bzw. depressiver Episoden in der Perimenopause bei nicht vorbelasteten Frauen (Cohen et al. 2006; Freeman et al. 2006). Unklar ist bislang, inwieweit der hormonelle Status einen direkten Einfluss auf die Entwicklung depressiver Symptome ausüben bzw. indirekte Effekte über vasomotorische Symptome oder kritische Lebensereignisse in dieser Phase den Zusammenhang modulieren. Longitudinalstudien zeigen, dass die wichtigsten Prädiktoren depressiver Episoden in der Perimenopause frühere depressive Episoden und aktuelle psychosoziale Belastungsfaktoren darstellen (Alder 2001). Weitere Erklärungsvarianz liefert die Schwere und Dauer der vasomotorischen Symptome (Avis et al. 2003). Auch die Befundlage zur Effektivität der Östrogensersatztherapie auf die depressive Symptomatik menopausaler Frauen ist inkonsistent (Amin et al. 2005), sie ist derzeit am ehesten über die direkte Wirkung auf vasomotorische Symptome und darüber vermittelte indirekte Wirkung auf die psychische Symptomatik erklärbar (Avis et al. 2003).

### **Geschlechtsunterschiede in der neuroendokrinen Stressantwort**

Stressbezogene Modelle der Depression betonen die Rolle der endokrinen Aktivität der **HHNA** für die dynamische Anpassung des Organismus an alltägliche und majore Stressoren. Stresshormone wie **Kortisol** und **Adrenalin** sind wichtige Mediatoren der Allostase in Reaktion auf Umweltstimulation. Bei exzessiver oder anhaltend chronischer Überlastung resultieren kumulative Veränderungen des endokrinen Anpassungssystems, gekennzeichnet durch chronische Dysregulationen der HHNA, die wiederum die Entstehung körperlicher und psychischer Erkrankungen begünstigt.

Mehrheitlich weisen neuroendokrinologische Befunde bei Depressiven auf eine Überaktivität des HHNA-Systems hin, die sich unter anderem durch Hyperkortisolismus bzw. der Störung der Sekretionsrhythmik des Kortisols äußert (z. B. Raison u. Miller 2003). Jedoch werden auch pathologische Abweichungen in Richtung Unteraktivierung beobachtet, wie sie z. B. für die atypische Depression kennzeichnend sind (Stetler u. Miller 2005).

In neuerer Zeit wird die Hypothese diskutiert, dass Frauen aufgrund einer stärkeren Dysregulation der HHNA einem erhöhten Depressionsrisiko ausgesetzt sind. Neben der höheren Inzidenz früherer Traumata bei Frauen wird hier eine modulierende Funktion von Sexualhormonen auf die stressbezogene HHNA-Antwort vermutet (z. B. Weiss et al. 1999; Young u. Altemus 2004).

Eine Mehrzahl von Studien aus der experimentellen Tierforschung zeigt, dass weibliche Ratten eine größere HHNA-Antwort auf Stress zeigen als männliche (Young u. Altemus 2004). Auch weisen östrogenbehandelte weibliche Ratten eine höhere endokrine Stressreaktion und verzögerte Erholung auf als nicht behandelte (Burgess u. Handa 1992; Viau u. Meaney 1991). Niedrige Dosen von Östradiol üben dagegen hemmende Effekte auf die HHNA-Aktivität aus (Young et al. 2001). Entsprechende Befunde aus dem Humanbereich sind eher widersprüchlich. Eine Zusammenfassung einschlägiger Studien durch Kudielka u. Kirschbaum (2005) legt nahe, dass entweder keine Geschlechtsunterschiede in der Kortisolantwort auf psychische Stressoren zu erwarten sind, oder aber Männer im Vergleich zu Frauen eine höhere Stressresponse zeigen. Zyklusabhängige Geschlechtsunterschiede finden sich dahingehend, dass Frauen in der Lutealphase, d. h. bei geringer Östrogenproduktion, auf psychischen Stress eine ähnliche Kortisolausschüttung zeigen, dagegen in der Follikelphase, d. h. bei hoher Östrogenkonzentration, eine niedrigere als Männer, ebenso wie Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen (Kirschbaum et al. 1999). Während eine Zuführung von Östrogen bei gesunden Männern die Stress-Response erhöht (Kirschbaum et al. 1996), hat z. B. die Östrogenbehandlung postmenopausaler Frauen keinen Einfluss auf die Stress-Response (Kudielka et al. 1999). Young und Altemus (2004) schließen daraus, dass die Wirkung des Östrogens im Hinblick auf die endokrine Stressreaktion bei Männern und Frauen unterschiedlich ist oder die Zugabe von Östrogen bei Männern die angenommene sedierende Wirkung des Testosterons auf die Stressreaktion abschwächt.

Die Intensität der Kortisolreaktion ist altersabhängig. Für höhere Altersgruppen werden sowohl für Männer als auch für Frauen ausgeprägtere Reaktionen berichtet, nach einer Metaanalyse von

Otte et al. (2005) ist dieser Alterseffekt bei Frauen jedoch deutlicher. Er wird mit der nachlassenden Produktion von Östrogen und Testosteron in Zusammenhang gebracht (Kudielka u. Kirschbaum 2005; Otte et al. 2005). Unklar bleibt allerdings, ob eher ältere Männer oder ältere Frauen absolut höhere Kortisolwerte aufweisen (Kudielka et al. 2004; Goldman et al. 2004).

Wie aus den bisherigen Ausführungen deutlich wird, besteht ein Widerspruch zu der eingangs aufgeworfenen These höherer Depressionsraten von Frauen durch eine stärkere Dysregulation der HHNA darin, dass zum einen die Kortisolwerte in höherem Alter anzusteigen scheinen, die Depressionsraten, wie aus Bevölkerungsstudien bekannt, in diesen Altersgruppen dagegen eher sinken. Postmenopausale Frauen weisen entsprechend eher niedrigere Depressionsraten auf als prämenopausale Frauen (s. Trailer).

Bezogen auf klinische Populationen finden sich nur wenige Arbeiten, die Geschlechtsunterschiede in der endokrinen Stressreaktion untersuchten. Während Peeters et al. (2003) bei depressiven Frauen höhere Kortisolantworten auf negative Alltagsereignisse fanden als bei männlichen Patienten, berichten Young et al. (2004) über vergleichbare Reaktionen von depressiven Männern und Frauen auf den Trierer Stresstest, ebenso wie Rubin et al. (2006) in einer Studie mit pharmakologischer Stimulierung der Stressachse. Bos et al. (2005) fanden bei depressiven Männern höhere basale Kortisolwerte als bei depressiven Frauen. Darüber hinaus hatten depressive Frauen mit rekurrenter Depression höhere Kortisolwerte als Frauen mit einer einzelnen Episode, während ein solcher Interaktionseffekt bei Männern nicht identifizierbar war.

Insgesamt ist nach derzeitigem Wissensstand eine kausale Verbindung zwischen Geschlechtshormonen, Dysregulation der HHNA und den höheren Depressionsraten von Frauen nicht zuverlässig etabliert. Zusätzlich scheint es so, dass Frauen nicht generell stressvulnerabler sind als Männer, sondern sich die Geschlechter eher in Bezug auf spezifische Stressorenbereiche unterscheiden, die mit der unterschiedlichen Geschlechtsrolle von Frauen und Männern verknüpft sind (z. B. Kendler et al. 2001c, ► Kap. 19.2.6). Geschlechtsspezifische Reaktionen in Abhängigkeit von der Qualität des Stressors

finden sich in gesunden Stichproben auch in der endokrinen Stressantwort, z. B. bei experimenteller Provokation. Demnach scheinen Frauen größere Kortisolreaktionen auf interpersonelle Stressoren, wie soziale Zurückweisung, zu zeigen (Kiecolt-Glaser u. Newton 2001; Stroud et al. 2002), während Männer auf eine insgesamt breitere Palette von Stressoren stärker reagieren, wie z. B. auf öffentliches Reden und mentale Aufgaben (Kiecolt-Glaser u. Newton 2001). Diese Befunde weisen darauf hin, dass die »Geschlechtsrelevanz« eines Stressors geeignet ist, die endokrine Stress-Antwort zu modulieren. Die Untersuchung von Assoziationen geschlechtsrollenrelevanter Stressoren mit der HHNA-Aktivität bietet interessante Perspektiven, in der Depressionsforschung hat dieser Aspekt bis jetzt jedoch keine Beachtung gefunden.

### Der mögliche Einfluss des Oxytozins

Cyranowski et al. (2000) entwickelten ein Interaktionsmodell von biologischen und psychosozialen Faktoren, um die während der Pubertät beginnenden Geschlechtsunterschiede in den Depressionsraten zu erklären. In der Pubertät beginnt unter dem Einfluss von Östrogen und Progesteron die verstärkte Produktion des hypothalamen Peptids Oxytozin. Bei Säugetieren steuert Oxytozin u. a. selektive Paarbindung und stimuliert mütterliches Bindungsverhalten. In Übertragung auf das Humanmodell wird postuliert, dass die interpersonellen Bedürfnisse von Frauen mit dem Wunsch nach Beziehungsnähe und Intimität auf Oxytozingesteuerte Mechanismen zurückführbar sind, die durch soziale Reaktionen verstärkt werden. Die biologische Bereitschaft von Frauen zur Affiliation stellt nach Cyranowski et al. (2000) aus phylogenetischer Sicht einen zunächst adaptiven Prozess dar. Treten jedoch stressvolle Lebensereignisse auf - insbesondere im Bereich zwischenmenschlicher Beziehungen - so macht die hieraus resultierende Frustration interpersoneller Bedürfnisse Mädchen und Frauen besonders depressionsanfällig. Als komplizierende Risikofaktoren werden unsichere elterliche Bindungen, ein ängstlich-gehemmtes Temperament und geringe instrumentelle Coping-Fähigkeiten betrachtet (z. B. die Tendenz zur passiven Ruminaton, ► Kap. 19.2.5).

Bis heute existieren allerdings keine Untersuchungen aus der Humanforschung, die den postulierten Zusammenhang zwischen Oxytozin und deren Einfluss auf die Entwicklung depressiver Störungen bei Frauen auf eine empirische Grundlage stellen, sodass dieses Modell derzeit noch als rein spekulativ zu betrachten ist.

#### 19.2.4 Primäre Angststörungen

Nach den Ergebnissen größerer epidemiologischer Studien erhöht die Diagnose einer primären Angststörung das Risiko für die Entwicklung nachfolgender depressiver Störungen (Breslau et al. 1995; Maier et al. 1999; Parker u. Hadzdi-Pavlovic 2001; Goodwin, 2002). Während dieser Zusammenhang für Frauen und Männer gleichermaßen gültig ist (Breslau et al. 1995; Maier et al. 1999) – einzelne Studien fanden sogar einen Trend für ein höheres Risiko bei Männern (Szadoczky et al. 2002; Goodwin 2002) – sind Frauen von primären Angststörungen wesentlich häufiger betroffen (Breslau et al. 1995; Maier et al. 1999; Parker u. Hadzdi-Pavlovic 2001; Szadoczky et al. 2002; Goodwin 2002).

Schätzungen ergaben, dass das Vorhandensein primärer Angststörungen ca. 50% der Assoziation zwischen Geschlecht und Depressionsprävalenz erklärt, wobei die statistische Kontrolle von komorbidem Substanzmissbrauch diesen Zusammenhang nicht substantiell reduziert (Breslau et al. 1995).

#### 19.2.5 Persönlichkeitsfaktoren

Für den Bereich persönlichkeitsbezogener Vulnerabilitätsfaktoren weisen Metaanalysen auf ein niedrigeres Selbstwertgefühl und eine geringere Assertivität von Mädchen und Frauen hin (Feingold 1994; Kling et al. 1999). Diese Geschlechtseffekte sind betragsmäßig eher schwach ausgeprägt und finden sich am ehesten in der späten Adoleszenz und bei jungen Erwachsenen, somit ist unklar, inwieweit sie bereits Konsequenzen erhöhter Depressivität bei Mädchen und Frauen darstellen. Auch für das Merkmal Neurotizismus (Costa et al. 2001) gilt diese Einschränkung: Zum einen finden sich die deutlichsten Geschlechtsunterschiede im

jüngeren Erwachsenenalter, zum anderen ist dieses Merkmal querschnittlich stark konfundiert mit aktueller Depressivität. Dagegen identifizierte die Metaanalyse von Feingold (1994) höhere Ängstlichkeitswerte bei Mädchen bereits vor Eintritt der Pubertät, also vor dem Auseinanderdriften der Depressionsraten von Jungen und Mädchen.

Relativ konsistent finden sich Geschlechtsunterschiede in Traits, die auf eine stärkere interpersonelle Orientierung von Frauen hinweisen (Feingold 1994; Costa et al. 2001). Solche Merkmale sind zunächst nicht depressiogen per se, sie mögen jedoch die Vulnerabilität von Mädchen und Frauen gegenüber interpersonellem Stress erhöhen (Cyranski et al. 2000). Das Konzept der »**unmitigated communion**« von Helgeson (1994) beinhaltet die exzessive Sorge um zwischenmenschliche Beziehungen, die Stützung des Selbstkonzepts auf andere und die Vernachlässigung eigener gegenüber den Bedürfnissen anderer Menschen. Diese Extremvariante interpersonaler Orientierung soll bei Männern und Frauen gleichermaßen mit erhöhter Depressivität einhergehen, bei Frauen und adoleszenten Mädchen jedoch häufiger vorkommen, während bei Männern eine extrem selbstbezogene Orientierung (»**unmitigated agency**«) häufiger sei. Beide Persönlichkeitsvarianten gehen nach Helgeson (1994) mit unterschiedlichen interpersonellen Problemen einher. Zu diesen konzeptuell interessanten Überlegungen besteht allerdings noch weiterführender theoretischer und empirischer Klärungsbedarf.

Eine der aktuell prominentesten kognitiven Theorien zu Geschlechtsunterschieden bei Depressionen (**Response-styles-Theorie**; Nolen-Hoeksema 1991, 2004) befasst sich mit der Rolle von emotionsfokussierendem symptombezogenem Grübeln (**Rumination**), das eine Exazerbation depressiver bzw. dysphorischer Verstimmungszustände zur Folge haben und bei Mädchen und Frauen ausgeprägter sein soll. Dagegen soll kognitive und verhaltensmäßige Ablenkung (Distraction) depressionsreduzierend wirken und bei Männern stärker ausgeprägt sein. Rumination und Distraction werden hier als bewusst eingesetzte zielvolle Coping-Strategien im Umgang mit depressiven Verstimmungen betrachtet. Neuere Arbeiten zur externen Validität dieser Theorie finden Belege für die pos-

tulierten Effekte ruminativen Copings und assoziierte Geschlechtsunterschiede in der Bevölkerung (Nolen-Hoeksema et al. 1999; Nolen-Hoeksema 2000) sowie erste Hinweise für einen negativen Effekt symptombezogener Rumination auf den Verlauf klinisch depressiver Episoden (Kühner u. Weber 1999; Schmalig et al. 2002). Geschlechtsunterschiede in der Ruminationstendenz wurden bereits in der frühen Adoleszenz, d. h. vor dem Auseinanderdriften der Depressionsraten, identifiziert (Broderick 1998; Ziegert u. Kistner 2002). Rumination scheint bei Mädchen auch eine interpersonelle Funktion zu haben. Rose (2002) fand, dass gemeinsames Ruminieren (co-ruminating) von Mädchen deren interpersonelle Beziehungen bestärkte, dies jedoch mit höheren Ausprägungen von Internalisierungsproblemen einherging.

Das Ruminationskonzept wird auch im neuropsychologischen Kontext untersucht. So zeigen depressive Patienten im fMRI eine erhöhte Aktivierung der Amygdala auf negative verbale Stimuli, die mit selbstberichteter Rumination korreliert (Siegler et al. 2002). Heller (1993) verweist darauf, dass verbale Strategien wie Rumination posteriore linkshemisphärische Hirnregionen aktivieren und damit geeignet sind, die depressionstypische Links-Rechts-Diskrepanz aufrecht zu erhalten oder zu verstärken. Dagegen aktivieren distraktive Verhaltensweisen – wie körperliche Aktivität – anteriore linkshemisphärische Regionen, die nach dem Modell von Davidson (2002) mit positivem Affekt assoziiert sind. Es könnte damit spekuliert werden, dass geschlechtsakzentuierte Coping-Strategien assoziierte neuronale Mechanismen aktivieren, die dann wiederum mit einer Veränderung entsprechender Stimmungskomponenten einhergehen. Zu solchen Überlegungen fehlen derzeit jedoch systematische Untersuchungen; in den Neurowissenschaften mangelt es insgesamt an Studien, die den Geschlechteraspekt bei affektiven Störungen adäquat berücksichtigen.

Die Response-styles-Theorie erklärt die Geschlechtsunterschiede im symptombezogenen Coping durch Unterschiede in der **Geschlechterrollensozialisation**: Jungen werden für aktives, stimmungskontrollierendes Verhalten verstärkt, während Mädchen und Frauen lernen, dass die Beschäftigung mit negativen Gefühlen und de-

ren Ursachen angemessenes geschlechtstypisches Verhalten darstellt. Für entsprechende Sozialisationspraktiken finden sich zahlreiche Beispiele in der Literatur (Zahn-Waxler 2000). So diskutieren Eltern emotionsbezogene Gesprächsinhalte ausführlicher mit Mädchen als mit Jungen, insbesondere auch solche, die mit Traurigkeit assoziiert sind (Fivush et al. 2000; Garside u. Klimes 2002), und Mädchen scheinen negative Ereignisse detaillierter zu enkodieren als Jungen (Übersicht bei Hankin u. Abramson 2001). Solche geschlechtsspezifische Lernerfahrungen beeinflussen Inhalte und Komplexität des emotionsbezogenen autobiographischen Gedächtnisses, welches damit zumindest partiell ein sozial konstruiertes Phänomen darstellt (Davis 1999).

### 19.2.6 Psychosoziale Stressoren

Psychosoziale Faktoren bilden den Hintergrund für Stressoren und chronische Belastungen, denen Frauen in besonderer Weise ausgesetzt sind, und die nachweislich das Depressionsrisiko erhöhen. Im makrosozialen Bereich sind z. B. Faktoren wie niedriges Ausbildungsniveau, geringer sozialer Status, Armut, ökonomisches Ungleichgewicht und geringe Macht und Handlungskontrolle zu berücksichtigen. Solche strukturellen Benachteiligungen haben negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit von Männern und Frauen (Belle u. Doucet 2003), Frauen sind gegenüber Männern in den meisten Kulturkreisen bezüglich dieser Faktoren jedoch mehr oder weniger deutlich benachteiligt. So sind allein erziehende Frauen, die in Armut leben, einem besonders hohen Depressionsrisiko ausgesetzt (Brown u. Moran 1997; Coiro 2001).

Die Zusammenhänge zwischen **sozialer Benachteiligung** und psychischer Gesundheit sind komplex. Neben finanziellen Aspekten sind z. B. geringes Autonomieerleben, fehlende Kontrolle über Entscheidungsprozesse, die erhöhte Wahrscheinlichkeit für unkontrollierbare Lebensereignisse, wie körperliche und sexuelle Gewalt oder unvorhergesehene Trennungen (Bassuk et al. 1998; Brown u. Moran 1997), zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist soziale Benachteiligung häufig mit chronischen Belastungen wie unzureichende oder

unsichere Wohnverhältnisse, alleinige Verantwortung für Kinder, chronische Partnerkonflikte und unsicherer oder gefährlicher Arbeitsplatz assoziiert (Belle u. Doucet 2003). Dabei wird das soziale Unterstützungsnetzwerk, das in der Regel Stresspuffer und Schutzfaktor gegen Depression darstellt, häufig zu einer weiteren Quelle von Stress und Belastung, da die Netzwerkmitglieder ähnlich problematischen Bedingungen ausgesetzt sind. Oft wird der Partner nicht als unterstützend erlebt, chronische Partnerkonflikte und Trennungen sind an der Tagesordnung (Belle u. Doucet 2003). Gleichzeitig ist jedoch die Abhängigkeit vom sozialen Netzwerk bei sozial benachteiligten Frauen größer als bei Frauen in ökonomisch stabileren Verhältnissen. Entsprechend fanden Riley u. Eckenrode (1986), dass die Reziprozität von Unterstützungsanforderungen im sozialen Netzwerk insbesondere bei sozial benachteiligten, nichtberufstätigen Frauen das Depressionsrisiko erhöhte.

Auch das **soziale Ungleichgewicht innerhalb einer Gesellschaft** beeinflusst die körperliche und psychische Gesundheit der Mitglieder (Kahn et al. 2000). Kawachi et al. (1999) zeigten, dass Statusunterschiede zwischen Männern und Frauen, berechnet anhand eines kombinierten Index aus politischer Beteiligung, ökonomischer Unabhängigkeit, Berufstätigkeit und Verdienst, mit Mortalitäts- und Morbiditätsraten von Männern und Frauen und mit der Häufigkeit schwerer ehelicher Gewalt gegen Frauen assoziiert war. Ähnlich berichten Chen et al. (2005), dass Frauen in US-Bundesstaaten mit geringem ökonomischen Autonomie-Index und geringerer Entscheidungsmöglichkeit bezüglich der eigenen Reproduktivität die höchsten Depressionswerte aufwiesen.

In traditionellen **Partnerschaften** weisen Befunde epidemiologischer Studien darauf hin, dass für Männer Verheiratetsein protektiver gegen Depression ist als für Frauen (z. B. Gutierrez-Lobos et al. 2000; Übersicht bei Bebbington 1999), wobei der Zusammenhang zwischen Zivilstand und Depressionsrisiko interkulturell variabel ist. Bei Frauen scheinen dagegen eher qualitative Aspekte der Partnerschaft mit Depressivität assoziiert zu sein (Weissman 1987). Berufstätigkeit ist sowohl für Männer als auch für Frauen mit einem niedrigeren Depressionsrisiko assoziiert (Bebbington

1999; Gutierrez-Lobos et al. 2000). Die Mehrzahl vorliegender Studien bestätigt, dass **Berufstätigkeit** bei Frauen im Sinne eines Stresspuffers Belastungen in anderen, z. B. familiären Rollenbereichen abzumildern vermag. Dies jedoch nur bis zu einem gewissen Grad: multiple **Rollenüberlastungen** gehen einher mit reduziertem psychischen Wohlbefinden und erhöhen das Depressionsrisiko von Frauen (Übersicht bei Kühner 2001). Empirische Belege hierzu finden sich bezüglich der Asymmetrie familiärer Rollen in Familien mit kleinen Kindern (Haw 1995) oder zur Pflege kranker oder alter Angehöriger, welche in den weitaus meisten Fällen Aufgabe von Frauen ist (Yee u. Schulz 2000; Pinquart u. Sorensen 2006).

Das unterschiedliche Ausmaß an Rollenbelastungen vermag einen Teil des höheren Depressionsrisikos von Frauen erklären. Im Rahmen einer größeren Gemeindestudie berechneten Nolen-Hoeksema et al. (1999) einen partnerschaftlichen Ungleichheitsindex im Hinblick auf solche Rollenbelastungen. Die Autoren fanden, dass dieser Index die Zunahme depressiver Symptomatik über die Zeit vorhersagte und einen substanziellen Anteil des Geschlechtsunterschieds in den Depressionsraten erklärte. Ähnlich ermittelten Maier et al. (1999) anhand der Daten der WHO-Allgemeinarztstudie, dass ca. 50% der geschlechtsbezogenen Divergenzraten depressiver Störungen durch soziale Rollenungleichheit erklärbar waren.

Neue Untersuchungen aus der Life-event-Forschung bestätigen frühere Befunde (**Cost-of-caring-Theorie**; Kessler u. McLeod 1984), wonach Männer und Frauen dasselbe Risiko haben, auf belastende Lebensereignisse mit Depressionen zu reagieren, Frauen jedoch mehr Ereignissen ausgesetzt sind, die ihr soziales Umfeld betreffen, und solchen Netzwerkereignissen gegenüber auch vulnerabler sind (Kendler et al. 2001b). Auch in der Adoleszenz erleben Mädchen mehr interpersonellen Stress und reagieren darauf eher mit Depressivität als Jungen (Shih et al. 2006; Übersicht bei Hankin u. Abramson 2001). Maciejewski et al. (2001) fanden auch, dass Frauen auf weiter entfernte interpersonelle Verluste und Krisen sensibler reagierten als Männer. In dieser Studie war die Geschlechterdifferenz im stressbezogenen Depressionsrisiko wesentlich niedriger bei Personen, die bereits frühere de-

pressive Episoden erlebt hatten. Dies legt nahe, dass der Zusammenhang zwischen psychosozialen Risikofaktoren und Depressionsentwicklung mit zunehmender Krankheitsdauer kleiner wird und damit möglicherweise auch geschlechtsrollenbezogene Unterschiede in Reaktion auf psychosoziale Stressoren undeutlicher werden.

Nazroo et al. (1997) fanden schließlich, dass normative Geschlechtsrollenerwartungen den Zusammenhang zwischen stressvollen Lebensereignissen und Depression deutlich modulierten. In dieser Studie zeigten nur Paare mit traditioneller Rollenverteilung eine geschlechtsspezifische Depressionsvulnerabilität auf kritische familiäre Ereignisse. Bei Paaren ohne klare Rollentrennung hatten Männer und Frauen dieselbe Wahrscheinlichkeit, auf solche Stressereignisse eine klinische Depression zu entwickeln.

### 19.2.7 Körperliche und sexuelle Gewalt

Spezielle traumatische Stressoren stellen schließlich körperliche, psychische und sexuelle Gewalt dar (Golding 1999; Campbell 2002), die mit der Entwicklung einer Vielzahl psychischer Störungen einhergehen. Gewalt in der Partnerschaft wird von Männern und Frauen praktiziert, Frauen sind jedoch wesentlich häufiger Opfer. So sind nach Zahlen des BMFSJ (2004) ca. 13% der Frauen in Partnerschaft aktueller **häuslicher Gewalt** ausgesetzt. Als Folgen häuslicher Gewalt sind neben psychischen und körperlichen Verletzungen auch längerfristige pathologische Veränderungen der endokrinen HHNA zu berücksichtigen (Griffin et al. 2005).

Untersuchungen zur Häufigkeit von **sexuellem Missbrauch in der Kindheit** (childhood sexual abuse, CSA) berichten über unterschiedliche Prävalenzraten, u. a. in Abhängigkeit von der Art der Befragung. Nach retrospektiven Bevölkerungsbefragungen aus internationalen Studien berichten ca. 7–36% der Frauen und 3–29% der Männer, dass mindestens einmal in ihrem Leben intendierter oder vollzogener Missbrauch stattgefunden hat (Putnam 2003). Eine konservative Schätzung (Cutler u. Nolen-Hoeksema 1991) berechnete eine Missbrauchsinzidenz von 7–19% bei Mädchen und

37% bei Jungen. Beide Untersuchungen fanden ein ca. zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Mädchen gegenüber Jungen, CSA-Opfer zu werden. CSA in der Kindheit ist mit unterschiedlichen psychischen Störungen im Erwachsenenalter assoziiert, wobei der Zusammenhang mit Depression, Suizidalität und posttraumatischer Belastungsstörung am engsten ist (Dallam et al. 2001; Paolucci et al. 2001). Nach Putnam (2003) ist die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen bei sexuell missbrauchten gegenüber nicht missbrauchten Frauen um den Faktor 3 bis 5 erhöht; die statistische Kontrolle dieses Risikofaktors reduzierte den Geschlechtsunterschied in den Depressionsraten in einen nichtsignifikanten Bereich (Whiffen u. Clark 1997).

Neben retrospektiven Befragungen an klinischen Stichproben finden sich zunehmend Evidenzen aus prospektiv angelegten Gemeindestudien für einen Zusammenhang zwischen CSA und adulter Depression (Fergusson et al. 2002; Levitan et al. 2003; Matza et al. 2003). Hier werden überproportional hohe Assoziationen mit atypischer Depression berichtet, die, ähnlich wie die posttraumatische Belastungsstörung, häufiger mit einer chronischen Unterregulierung der HHNA-Achse einhergeht (z. B. Levitan et al. 2003; Matza et al. 2003; Heim et al. 2004; Meinlschmidt u. Heim 2005). Der Zusammenhang zwischen Missbrauch und späterer Depression ist nach den Ergebnissen neuerer Studien additiv zum Einfluss sonstiger familiärer Risikofaktoren (z. B. Hill et al. 2001). Identifizierte neurophysiologische Konsequenzen von CSA schließen unter anderem Auswirkungen auf die Stressvulnerabilität der HHNA und das Immunsystem ein (Heim et al. 2004; Putnam 2003).

Neuroanatomisch findet sich bei Erwachsenen mit CSA u. a. ein reduziertes Hippokampusvolumen, ähnlich der Beobachtung bei schwerer Depression (z. B. Duman u. Monteggia 2006), sowie ein vermindertes Volumen des Corpus callosum, das mit dem Auftreten dissoziativer und posttraumatischer Belastungssymptome assoziiert ist. Daneben sind psychologische Langzeitfolgen des häufig chronisch verlaufenden Traumas im Sinne erlernter Hilflosigkeit und ungünstiger kognitiver Attribuierungsprozesse zu berücksichtigen (Weiss et al. 1999).

Der Zusammenhang zwischen Missbrauch und späterer Depression ist enger bei Frauen als bei Männern. Weiss et al. (1999) führen dies auf die höhere endokrine Stressreaktivität von Frauen aufgrund des Einflusses weiblicher Geschlechtshormone zurück. Andere Studien zeigen jedoch, dass betroffene Jungen häufiger als Mädchen Substanzabhängigkeit und externale Störungen in Reaktion auf das Trauma entwickeln (z. B. Garnefski

u. Arend 1998) und aufgrund ihrer Problematik häufiger in Gefängnisse oder in Suchtkliniken anzutreffen sind als in psychiatrischen Kliniken (Putman 2003). Darüber hinaus müssten nachweisliche Einflussfaktoren wie Schwere und Dauer des Missbrauchs und die Beziehung des Täters zum Opfers kontrolliert werden, um eine bessere Klärung für die Geschlechtsunterschiede in Reaktion auf sexuellen Missbrauch zu erzielen (Dallam et al. 2001).

### Fazit

Neuere epidemiologische Studien bestätigen in beeindruckender Weise die höheren Erkrankungsraten depressiver Störungen bei Frauen. Dieser Geschlechtsunterschied erweist sich als robust über unterschiedliche Beobachtungssettings hinweg (Bevölkerungs- und Behandlungsstichproben, kulturelle Kontexte).

Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass Artefakte wie unterschiedliches Inanspruchnahmeverhalten kein substantielles Erklärungspotenzial liefern. Bezüglich der genetischen Belastung ist die Befundlage nicht eindeutig, ebenso wenig wie die zur Frage potenziell unterschiedlich relevanter Gen-Umwelt-Interaktion für Männer und Frauen. Genetische Einflüsse für Frauen und Männer überlappen sich nur teilweise. Untersuchungen zu Depressionen in hormonellen Umstellungsphasen (z. B. postpartal, perimenopausal) weisen vor allem auf Risikofaktoren wie frühere Krankheitsepisoden und aktuelle psychosoziale Stressfaktoren hin, während direkte Zusammenhänge mit endokrinen Variablen bislang nicht überzeugend dokumentiert sind. Hier mag jedoch auch eine Rolle spielen, dass die methodische Basis zum reliablen Monitoring solcher Parameter derzeit noch nicht den notwendigen Voraussetzungen entspricht. Für die Übergangphase der Pubertät wären Effekte hormoneller Faktoren am plausibelsten im Rahmen eines interaktiven Modells zu überprüfen, das das Zusammenspiel mit wahrnehmbaren körperlichen Veränderungen, geschlechtsspezifischen intrapsychischen Verarbeitungsmustern und sozialen Reaktionen beim Auseinanderdifferenzieren von Geschlechtsrollen berücksichtigt. Befunde

zum Einfluss von Geschlechtshormonen auf die höheren Depressionsraten von Frauen über die Beeinflussung der endokrinen Stressachse sind derzeit ebenfalls noch widersprüchlich.

Der Einfluss psychosozialer Faktoren lässt sich daran erkennen, dass das Geschlechterverhältnis in den Depressionsraten in Abhängigkeit entsprechender Merkmale (z. B. Familienstand, Berufstätigkeit) variiert. Spezifische Benachteiligungen und psychosoziale Belastungen erhöhen für beide Geschlechter das Depressionsrisiko, Frauen sind solchen Faktoren jedoch häufiger ausgesetzt. Hierzu zählen Armut, Fehlen von Macht, Status und Anerkennung, potenzielle Rollenüberlastung und sexueller Missbrauch. Geschlechtsrollenaspekte äußern sich auch in intrapsychischen Faktoren, wie interpersonale Orientierung, dispositionale Empathie, erhöhte Ängstlichkeit, verminderte Selbstsicherheit und ruminatives Grübeln, wie auch in einer erhöhten Verletzbarkeit gegenüber interpersonellen und Netzwerkstressoren. Geschlechtsrollenaspekte scheinen weiterhin die endokrine Stressantwort von Männern und Frauen zu modulieren, und es kann vermutet werden, dass diese sich auch auf der Ebene neurophysiologischer Aktivität abbilden lassen. Schließlich beeinflussen geschlechtsspezifische Sozialisationsprozesse das Erlernen und die Ausrichtung emotionaler Reaktionen im Hinblick auf den Umgang mit negativen Stimmungen und Stressoren und tragen somit zur Erklärung der unterschiedlichen Risiken für die Entwicklung von Internalisierungs- und Externalisierungsstörungen von Frauen und Männern bei.

## Literatur

- Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, Plenk AM, Lowry MR, Richards RL, Carter C, Frech GC, Stone S, Rowe K, Chau CA, Cortado K, Hunt A, Luce K, O'Neil G, Poarch J, Potter J, Poulsen GH, Saxton H, Bernat-Sestak M, Thompson V, Gutin A, Skolnick MH, Shattuck D, Cannon-Albright L (2003) Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22–12q23.2. *Am J Hum Genet* 73:1271–1281
- Alder B (2001) The perimenopause. In Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E (eds) *Mood disorders in women*. Martin Dunitz, London, pp 383–397
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 420:21–27
- Angold A, Costello EJ, Erkanli A, Worthman CM (1999) Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med* 29:1043–1053
- Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lépine J-P, Mendlewicz J, Tylee A (2002a) Gender differences in depression: epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:201–209
- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K (2002b) Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord* 72:125–138
- Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. (2001) Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 179:308–316
- Ballard CG, Davis R, Cullen PC, Mohan RN, Dean C (1994) Prevalence of postnatal psychiatric morbidity in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 164:782–788
- Bassuk EL, Buckner JC, Perloff JN, Bassuk SS (1998) Prevalence of mental health and substance use disorders among homeless and low-income housed mothers. *Am J Psychiatry* 155:1561–1564
- Bebbington PE (1999) Psychosocial causes of depression. *J Gen Specif Med* 2:52–60
- Bebbington P, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, Meltzer H (2003) The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: A report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry* 15:74–83
- Beck CT (2001) Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 50:275–285
- Belle D, Doucet J (2003) Poverty, inequality, and discrimination as sources of depression among U.S. women. *Psychology of Women Quarterly* 27:101–113
- Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G (1998) Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33:587–595
- Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR (2000) Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 157:924–930
- Bos EH, Bouhuys AL, Geerts E, Van Os TWDP, Van der Spoel ID, Brouwer WH, Ormel J (2005) Cognitive, physiological, and personality correlates of recurrence of depression. *J Affect Disord* 87:221–229
- Breslau N, Schultz L, Peterson E (1995) Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res* 58:1–12
- Brockington I (2004) Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 363:303–310
- Broderick PC (1998) Early adolescent gender differences in the use of ruminative and distracting coping strategies. *Journal of Early Adolescence* 18:173–191
- Brown GW, Moran PM (1997) Single mothers, poverty and depression. *Psychol Med* 27:21–33
- Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) (2004) *Lebenssituation, Sicherheit und Gesundheit von Frauen in Deutschland. Eine repräsentative Untersuchung zu Gewalt gegen Frauen in Deutschland*. Koelblin-Fortuna-Druck, Baden-Baden
- Burgess LH, Handa RJ (1992) Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology* 131:1261–1269
- Cairney J, Wade TJ (2002) The influence of age on gender differences in depression: Further population-based evidence on the relationship between menopause and the sex difference in depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37:401–408
- Campbell JC (2002) Health consequences of intimate partner violence. *Lancet* 359:1331–1336.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386–389
- Chen YY, Subramanian SV, Acevedo-Garcia D, Kawachi I (2005) Women's status and depressive symptoms: a multilevel analysis. *Soc Sci Med* 60:49–60
- Coiro MJ (2001) Depressive symptoms among women receiving welfare. *Women Health* 32:1–23
- Costa PJ, Terracciano A, McCrae RR (2001) Gender differences in personality traits across cultures: Robust and surprising findings. *J Pers Soc Psychol* 81:322–331
- Cutler SE, Nolen-Hoeksema S (1991) Accounting for sex differences in depression through female victimization: Childhood sexual abuse. *Sex Roles* 24:425–438
- Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK (2000) Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 57:21–27
- Dallam SJ, Gleaves DH, Cepeda-Benito A, Silberg JL, Kraemer HC, Spiegel D (2001) The effects of child sexual abuse: Comment on Rind, Tromovitch, and Bauserman (1998) *Psychol Bull* 127:715–733
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002) Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev of Psychol* 53:545–574
- Davis PJ (1999) Gender differences in autobiographical memory for childhood emotional experiences. *J Pers Soc Psychol* 76:498–510



- De Graaf R, Bijl RV, Smit F, Vollebergh WAM, Spijker J (2002) Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: Findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Psychiatry* 159:620–629
- Dixit AR, Crum RM (2000) Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry* 157:751–758
- Duman RS, Monteggia LM (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59:1116–1127
- Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, Plomin R, Craig IW (2004) Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 9:908–915
- Ernst C (2001) Geschlechtsunterschiede bei psychischen Erkrankungen. Die bessere und die schlechtere Hälfte? Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz psychischer Krankheiten aus epidemiologischer Sicht. In Riecher-Rössler A, Rohde A (Hrsg) *Psychische Erkrankungen bei Frauen*. Karger, Basel, 47–61
- Essau CA, Petermann U (1995) Depression bei Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für klinische Psychologie, Psychopathologie und Psychotherapie* 43:18–33
- Feingold A (1994) Gender differences in personality: a meta-analysis. *Psychol Bull* 116:429–456
- Fergusson DM, Swain-Campbell NR, Horwood LJ (2002) Does sexual violence contribute to elevated rates of anxiety and depression in females? *Psychol Med* 32:991–996
- Fivush R, Brotman MA, Buckner JP, Goodman SH (2000) Gender differences in parent-child emotion narratives. *Sex Roles* 42:233–253
- Fombonne E (1998) Increased rates of psychosocial disorders in youth. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:14–21
- Fox NA, Nichols KE, Henderson HA, Rubin K, Schmidt L, Hamer D, Ernst M, Pine DS (2005) Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood. *Psychol Sci* 16:921–926
- Fullerton J, Cubin M, Tiwari H, Wang C, Bomhra A, Davidson S, Miller S, Fairburn C, Goodwin G, Neale MC, Fiddy S, Mott R, Allison DB, Flint J (2003) Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism. *Am J Hum Genet* 72:879–890
- Garnefski N, Arend E (1998) Sexual abuse and adolescent maladjustment: differences between male and female victims. *J Adolesc* 21:99–107
- Garside RB, Klimes-Dougan B (2002) Socialization of discrete negative emotions: Gender differences and links with psychological distress. *Sex Roles* 47:115–128
- Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO (1998) Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch Gen Psychiatry* 55:405–413
- Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG (2005) The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 35:101–111
- Golding JM (1999) Intimate partner violence as a risk factor for mental disorders: A meta-analysis. *Journal of Family Violence* 14:99–132
- Goldman N, Weinstein M, Cornman J, Singer B, Seeman T, Goldman N, Chang MC (2004) Sex differentials in biological risk factors for chronic disease: estimates from population-based surveys. *J Womens Health* 13:393–403
- Goodwin RD (2002) Anxiety disorders and the onset of depression among adults in the community. *Psychol Med* 32:1121–1124
- Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Volzke H, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Cascorbi I (2005) Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry* 10:220–224
- Griffin MG, Resick PA, Yehuda R (2005) Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. *Am J Psychiatry* 162:1192–1199
- Hankin BL, Abramson LY (2001) Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychol Bull* 127:773–796
- Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE (1998) Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 107:128–140
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS (2003) Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 60:29–36
- Haw CE (1995) The family life cycle: a forgotten variable in the study of women's employment and well-being. *Psychol Med* 25:727–738
- Hayward C, Gotlib IH, Schraedley PK, Litt IF (1999) Ethnic differences in the association between pubertal status and symptoms of depression in adolescent girls. *J Adolesc Health* 25:143–149
- Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB (2000) Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *J Am Med Assoc* 284:592–297
- Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB (2004) Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 29:641–648
- Helgeson VS (1994) Relation of agency and communion to well-being: Evidence and potential explanations. *Psychol Bull* 116:412–428
- Heller W (1993) Gender differences in depression: perspectives from neuropsychology. *J Affect Disord* 29:129–143
- Hill J, Pickles A, Burnside E, Byatt M, Rollinson L, Davos R, Harvey K (2001) Child sexual abuse, poor parental care and adult depression: evidence for different mechanisms. *Br J Psychiatry* 179:104–109

- Holmans P, Zubenko GS, Crowe RC, Depaulo J-RJ, Scheftner WA, Weissman MM, Zubebenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Knowles JA, Gladis M, Thomas J, Chellis J, Miller E, Levinson DF (2004) Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 74:1154–1167
- Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen HU (2002) Prävalenz, Erkennungs- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen. Eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Nervenarzt* 73:651–658
- Kahn RS, Wise PH, Kennedy BP, Kawachi I (2000) State income inequality, household income, and maternal mental and physical health: Cross sectional national survey. *Br Med J* 321:1311–1315
- Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J (2004) Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17316–17321
- Kawachi I, Kennedy BP, Gupta V, Prothrow-Stith D (1999) Women's status and the health of women and men: A view from the States. *Soc Sci Med* 48:21–32
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA (2001a) Are there sex differences in the reliability of a lifetime history of major depression and its predictors? *Psychol Med* 31:617–625
- Kendler KS, Gardner CO, Neale MC, Prescott CA (2001b) Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med* 31:605–616
- Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA (2001c) Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 158:587–593
- Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:529–535
- Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006) A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 163:109–114
- Kessler RC (2003) Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 74:5–13
- Kessler RC, McLeod JD (1984) Sex differences in vulnerability to undesirable life events. *American Sociological Review* 49:620–631
- Kessler RC, Walters EE (1998) Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety* 7:3–14
- Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, Hughes M, Swartz M, Blazer DG (1994) Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects. *J Affect Disord* 30:15–26.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289:3095–3105
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617–627
- Kiecolt-Glaser JK, Newton TL (2001) Marriage and health: his and hers. *Psychol Bull* 127:472–503
- Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH (1996) Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 58:1475–1483
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH (1999) Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 61:154–162
- Kling KC, Hyde JS, Showers CJ, Buswell BN (1999) Gender differences in self-esteem: a meta-analysis. *Psychol Bull* 125:470–500
- Klose M, Jacobi F (2004) Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? *Arch Women Ment Health* 7:133–148
- Kudielka BM, Kirschbaum C (2005) Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 69:113–132
- Kudielka BM, Schmidt-Reinwald A, Hellhammer DH, Kirschbaum C (1999) Psychological and endocrine responses to psychosocial stress and dexamethasone/ corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: the impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology* 70:422–430
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C (2004) Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: the impact of age and gender. *Int J Behav Med* 11:116–121
- Kühner C (1999) Gender differences in the short-term course of unipolar depression in a follow-up sample of depressed inpatients. *J Affect Disord* 56:127–139
- Kühner C (2003) Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand* 108:163–174
- Kühner C, Weber I (1999) Responses to depression in unipolar depressed patients: an investigation of Nolen-Hoeksema's response styles theory. *Psychol Med* 29:1323–1333
- Levitan RD, Parikh SV (2003) Childhood trauma and depression: comment. *Am J Psychiatry* 160:1188
- Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, Seeley JR, Andrews JA (1993) Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 102:133–144
- Lewinsohn PM, Petit JW, Joiner TEJ, Seeley JR (2003) The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol* 112:244–252
- Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM (2001) Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychol Med* 31:593–604
- Maier W (2004) Genetik der Depression: Gegenwärtiger Erkenntnisstand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz* 47:487–492

- Maier W, Gansicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B, Urzua RF (1999) Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord* 53:241–252
- Marcus SM, Young EA, Kerber KB, Kornstein S, Farabaugh AH, Mitchell J, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Trivedi MH, Rush AJ (2005) Gender differences in depression: Findings from the STAR\*D study. *J Affect Disord* 87:141–150
- Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW (2003) Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 60:817–826
- McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A (2003) The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:497–502
- Meinlschmidt G, Heim C (2005) Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology* 30:568–576
- Miller LJ (2002) Postpartum depression. *JAMA* 287:762–765.
- Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH (2000) Incidence of depression in the Stirling County Study: historical and comparative perspectives. *Psychol Med* 30:505–514
- Nash MW, Huezo-Diaz P, Williamson RJ, Sterne A, Purcell S, Hoda F, Cherny SS, Abecasis GR, Prince M, Gray JA, Ball D, Asherson P, Mann A, Goldberg D, McGuffin P, Farmer A, Plomin R, Craig IW, Sham PC (2004) Genome-wide linkage analysis of a composite index of neuroticism and mood-related scales in extreme selected sibships. *Hum Mol Genet* 13:2173–2182
- Nazroo JY, Edwards AC, Brown GW (1997) Gender differences in the onset of depression following a shared life event: a study of couples. *Psychol Med* 27:9–19
- Nolen-Hoeksema S (1991) Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol* 100:569–582
- Nolen-Hoeksema S (2000) The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 109:504–511
- Nolen-Hoeksema S (2004) The RESPONSE STYLES THEORY. In Papanageorgiou C, Wells A (eds) *Depressive rumination: Nature, theory and treatment*. Wiley & Sons, Sussex, pp 107–123
- Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C (1999) Explaining the gender difference in depressive symptoms. *J Pers Soc Psychol* 77:1061–1072
- O'Hara MW, Swain AM (1996) Rates and risk of postpartum depression - a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 8:37–54
- Oldehinkel AJ, Wittchen HU, Schuster P (1999) Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychol Med* 29:655–668
- Olsson GI, von Knorring AL (1999) Adolescent depression: prevalence in Swedish high-school students. *Acta Psychiatr Scand* 99:324–331
- Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC (2005) A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: Importance of gender. *Psychoneuroendocrinology* 30:80–91
- Paolucci EO, Genuis ML, Violato C (2001) A meta-analysis of the published research on the effects of child sexual abuse. *J Psychol* 135:17–36
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D (2001) Is any female preponderance in depression secondary to a primary female preponderance in anxiety disorders? *Acta Psychiatr Scand* 103:252–256
- Patel V, Rodrigues M, Desouza N (2002) Gender, poverty, and postnatal depression: a study of mothers in Goa, India. *Am J Psychiatry* 159:43–47
- Patton GC, Hibbert ME, Carlin J, Shao Q, Rosier M, Caust J, Bowes G (1996) Menarche and the onset of depression and anxiety in Victoria, Australia. *J Epidemiol Community Health* 50:661–666
- Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J (2003) Cortisol Responses to Daily Events in Major Depressive Disorder. *Psychosom Med* 65:836–841
- Perlis RH, Fraguas R, Fava M, Trivedi MH, Luther JF, Wisniewski SR, Rush AJ (2005) Prevalence and clinical correlates of irritability in major depressive disorders: a preliminary report from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *J Clin Psychiatry* 66:159–166
- Pinquart M, Sorensen S (2006) Gender differences in caregiver stressors, social resources, and health: an updated meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 61:33–45
- Putnam FW (2003) Ten-year research update review: Child sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:269–278
- Raison CL, Miller AH (2003) When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. *Am J Psychiatry* 160:1554–1565
- Ramcharan D, Love EJ, Fick GH, Goldfien A (1992) The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 45:377–392
- Riley D, Eckenrode J (1986) Social ties: subgroup differences in costs and benefits. *J Pers Soc Psychol* 51:770–778
- Rose AJ (2002) Co-rumination in the friendships of girls and boys. *Child Dev* 73:1830–1843
- Sandanger I, Nygard JF, Ingebrigtsen G, Sorensen T, Dalgard OS (1999) Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34:570–579
- Schmaling KB, Dimidjian S, Katon W, Sullivan M (2002) Response styles among patients with minor depression and dysthymia in primary care. *J Abnorm Psychol* 111:350–356
- Shih JH, Eberhart NK, Hammen CL, Brennan PA (2006) Differential exposure and reactivity to interpersonal stress predict sex differences in adolescent depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* 35:103–115
- Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 51:693–707
- Silverstein B (2002) Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: A replication. *Am J Psychiatry* 159:1051–1052

- Stetler C, Miller GE (2005) Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* 114:697-705
- Stroud LR, Salovey P, Epel ES (2002) Sex differences in stress responses: Social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry* 52:318-327
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157:1552-1562
- Surtees PG, Wainwright NWJ, Willis-Owen SAG, Luben R, Day NE, Flint J (2006) Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59:224-229
- Szadoczky E, Rihmer Z, Papp ZS, Vitrai J, Furedi J (2002) Gender differences in major depressive disorder in a Hungarian community survey. *Int J Psychiatry Clin Practice* 6:31-37
- Viau V, Meaney MJ (1991) Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology* 129:2503-2511
- Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM (1999) Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatry* 156:816-828
- Weissman MM (1987) Advances in psychiatric epidemiology: rates and risks for major depression. *Am J Public Health* 77:445-451
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et al. (1996) Cross-national epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA* 276: 293-299
- Whiffen VE, Clark SE (1997) Does victimization account for sex differences in depressive symptoms? *Br J Clin Psychol* 36:185-193
- Wichstrom L (1999) The emergence of gender difference in depressed mood during adolescence: the role of intensified gender socialization. *Dev Psychol* 35:232-245
- Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, Blair IP, Parker G, Schofield PR (2006) Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 188:210-215
- Wittchen HU, Müller N, Schmidt-kunz B, Winter S, Pfister H (2000) Erscheinungsformen, Häufigkeiten und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys »Psychische Störungen«. *Fortschritte der Medizin* Bd 118; Sonderheft I/2000 S 4-10
- Yee JL, Schulz R (2000) Gender differences in psychiatric morbidity among family caregivers: a review and analysis. *Gerontologist* 40:147-164
- Young EA, Altemus M (2004) Puberty, ovarian steroids, and stress. In: Dahl RE, Spear LP (eds) *Adolescent brain development: Vulnerabilities and opportunities*. New York Academy of Sciences, New York, pp 124-133
- Young EA, Altemus M, Parkison V, Shastry S (2001) Effects of estrogen antagonists and agonists on the ACTH response to restraint stress in female rats. *Neuropsychopharmacology* 25:881-891
- Zahn-Waxler C (2000) The development of empathy, guilt, and internalization of distress: Implications for gender differences in internalizing and externalizing problems. In: Davidson RJ (ed) *Anxiety, depression, and emotion*. Oxford University Press, New York
- Ziegert DI, Kistner JA (2002) Response styles theory: Downward extension to children. *J Clin Child Adolesc Psychol* 31:325-334



## **Stichwortverzeichnis**

## Symbole

17- $\beta$ -Östradiol 278, 311  
 5-Alpha-Dihydroxytestosteron (DHT) 70  
 $\beta$ -Amyloid 285, 289  
 $\beta$ -Amyloidprotein 275

## A

Abdominalschmerzen 201  
 ADHS 227–237  
 Adrenalin 339  
 Affektive Störungen 228, 229  
 Aggression 79, 192, 195  
 Aggressiv-dissoziale Störungen 217  
 Aggressives Verhalten 215, 288, 307  
 Aggressivität 216  
 Agoraphobie 144  
 Aktivierende Effekte 26  
 Aktivierende Hormoneffekte 130  
 Alkoholabhängigkeit 335  
 Alkoholmissbrauch 216, 217, 307, 335  
 Alter 165  
 Altersparanoia 302  
 Altersverteilung 300  
 Alzheimer-Demenz 284–291  
 Alzheimer-Erkrankung 275  
 Amenorrhö 7  
 Amygdala 57, 68, 146–156  
 – mediale 58  
 Amyloid-Precursor-Protein 289  
 Androgene 5, 10, 169  
 Androgeninsensitivität-Syndrom 115, 131  
 Androgenisierung 25  
 Androgenitales Syndrom 131  
 – CAH-Kinder 116  
 – Congenital adrenal hyperplasia, CAH 116  
 Androgenrezeptor 8, 9, 70, 135  
 Androstenol 167

Androstenon 164, 166  
 Angst 144–154, 202, 205, 217, 245, 303  
 Ängstlichkeit 341  
 Angststörung 144, 212, 218, 220, 221, 228, 229, 334, 235, 341  
 – generalisierte 144  
 Angstträume 194  
 Anlage-Diskussion 119  
 Anorexia nervosa 166, 242  
 Anosmie 166, 167  
 Anpassung  
 – prämorbid soziale und berufliche 302  
 Anteriorer zingulärer Kortex (ACC) 147, 152, 153  
 Antiandrogenbehandlung 137  
 Antioxidative Wirkungen 271, 276  
 Antisoziales Verhalten 79, 303  
 ApoE-Gen 291  
 Apolipoprotein E4 275  
 Appetitzügler 244  
 AR-Gen 70  
 Arbeitsgedächtnis 111  
 Ärger 146, 150, 151, 154, 245  
 Artefakhypothese 335  
 Attraktivität 244  
 Atypische Depression 334, 339  
 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) 224–226  
 Aufmerksamkeitsdefizite 233  
 Aufmerksamkeitsstörungen 215  
 Autismus 78  
 Autismus-Spektrum-Störungen 78  
 Autistisches Verhalten 214, 215  
 Autoimmunerkrankung 250, 260  
 Autosomale Gene 23, 71  
 Azoospermien-Faktor 135

## B

Bauchschmerzen 214, 215  
 Bed Nucleus der Stria terminalis 58, 91, 132  
 Belastungsstörung  
 – posttraumatische 144

Berufswahl 121  
 Binge-eating-Störung (BED) 242  
 Bipolare Störungen 332, 334  
 Blasenfunktionsstörungen 264  
 Blut-Hirn-Schranke 94  
 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 35  
 Bulbus olfactorius 168  
 Bulimia nervosa 242

## C

Carter-Effekt 255  
 Cholinerges System 271  
 Chromosomale Anomalien 135  
 Chromosomen 4  
 Compliance 308, 319  
 Coping 265  
 Corpus callosum 68, 230  
 – Isthmus 92  
 – Splenium 42

## D

D2-Rezeptorsensitivität 311  
 DAX1-Gen 70  
 Defeminisierung 46  
 Degenerative Erkrankungen 270  
 Deltaaktivität 179  
 Demenz 253, 284, 285  
 Dendrit 43  
 Depressionen 67, 145, 202, 205, 212, 216–218, 220, 221, 251, 252, 275, 288, 303, 337, 338, 342, 343  
 – atypische 334, 339  
 – saisonal abhängige 334  
 – unipolare 334  
 Depressive Episoden 339  
 Depressive Kernsymptome 334  
 Depressive Stimmung 245  
 Depressive Störungen 332, 335, 341  
 Diät 244

Dimorphismus  
 – struktureller 321  
 Diskrimination 164  
 Disposition  
 – genetische 315  
 Dissozial-aggressive Störungen  
 218, 220, 221  
 Dissoziale Persönlichkeitsstörung  
 212  
 Dissoziale Störungen 221  
 Disziplinschwierigkeiten 217  
 Diuretika 244  
 Dopamin 36, 273, 311  
 Dopaminerges Neurotransmitter-  
 system 230, 232, 310  
 Dopaminrezeptoren 322  
 Dorsolateraler Präfrontalkortex  
 (DLPFC) 147, 152, 153, 154  
 Drogenabhängigkeit 335  
 Drogenmissbrauch 335  
 Druck 203  
 Druckreiz 203  
 Durchschlafstörungen 216  
 Dyskinesien  
 – tardive 321  
 Dysthyme Störungen 145, 332

## E

Ekel 144, 145, 148, 150, 152  
 Elektroenzephalogramm (EEG)  
 99  
 Emotionales Gedächtnis 148  
 Emotionale Mimik 147, 150, 155  
 Emotionserkennung 147  
 Emotionsregulation 245  
 Entmarkungserkrankung 250  
 Entwicklungsverzögerungen  
 231, 304  
 Erbrechen 244  
 Erektile Dysfunktion 264  
 Erinnerung an emotionale Reize  
 152  
 Ersterkrankungsalter 299, 300  
 Essstörung 212, 218, 242  
 Essverhalten 242, 245

EURODEM-Studie 286  
 Evolution 64  
 Evoziertes Potenzial (EP) 99  
 Expansive Störungen 227, 233,  
 235  
 Externalisierende Störungen 216,  
 220, 221, 303  
 Extrapiramidale Nebenwirkungen  
 321

## F

Fähigkeiten  
 – räumliche 65  
 – soziale und empathische 65  
 – verbale 65  
 Fatigue-Symptomatik 252  
 Fehldiagnosen 265  
 Feinmotorik  
 – Finger-tapping-Aufgabe 113  
 – Grooved-pegboard-Test 112  
 – Purdue-pegboard-Test 112  
 – Zielgerichtetes Werfen 113  
 Feminisierung 46  
 Fibromyalgie 12, 201  
 Fingerlängenverhältnis  
 (2D:4D-Verhältnis) 133  
 Fragile-X-Syndrom 73  
 Freie Radikale 273, 276  
 Freude 146, 150, 151, 154  
 Frontostriatale Areale 230, 231  
 Frontotemporale Demenz 291  
 FSH 185  
 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) 147–154  
 Fusiformer Gyrus 152

## G

Galanin 246  
 Geburt 314  
 Geburtenreihenfolge  
 – Geschlechterverhältnis der  
 Geschwister 134

– H-Y Antigen 134  
 Gedächtnis 153, 155, 165, 284, 285  
 – emotionales 148  
 Gehirnanatomie 68  
 Gehirnentwicklung 67  
 Gehirngröße 88  
 Gender 4  
 Gendosis 73, 75  
 Gene 64, 67  
 – auf dem X-Chromosom 72,  
 73, 76  
 – auf dem Y-Chromosom 71  
 – autosomale 23, 71  
 Generalisierte Angststörung 144  
 Genetische Disposition 315  
 Genetische Faktoren 335  
 Genetische Unterschiede 169  
 Genexpression 21, 67  
 Genomische Effekte 271  
 Genomische Prozesse 8  
 Geruch 162  
 Geruchsschwellen 163  
 Geruchswahrnehmung 162  
 Gesamtprävalenz psychischer  
 Störungen 213  
 Gesangssystem 31  
 Geschlechterrollen 118, 206, 342,  
 344  
 Geschlechterverhältnis 227  
 Geschlechtschromosomen 64, 69  
 Geschlechtsdysphorie 126  
 Geschlechtsidentität  
 – Geschlechtsidentitätsstörung  
 (GIS) 126  
 Geschlechtsstereotypen  
 – Stereotypenaktivierung 120  
 – stereotype threat 118  
 Geschlechtsumwandlung 126  
 Gliä 44  
 Globus pallidus 230  
 Gyrus fusiformis 154, 156

## H

Halluzinationen 288, 305  
 Händigkeit 92

Häusliche Gewalt 344  
 Hebephrener Subtyp 307  
 Hedonische Valenz 164  
 Hemisphärenasymmetrie 115  
 Heritabilität 66, 336  
 Heterosexuell 93  
 Hippokampus 43, 57, 147, 153, 311, 322  
 – CA1 58  
 Hirnentwicklung 231  
 Hirnentwicklungsstörungen 322  
 Hirninfarkte 271  
 Höheres Lebensalter 302, 323  
 Homosexualität  
 – s. auch Sexuelle Orientierung 126  
 Homosexuell 93  
 Hormone 24  
 – Androgene 26, 95  
 – Anti-Müllersches Hormon (AMH) 25  
 – Aromatase 32  
 – DHT 45  
 – follikelstimulierendes Hormon (FSH) 98  
 – LH 42  
 – LHRH 44  
 – Östradiol s. Östradiol  
 – Östrogene s. Östrogen  
 – Progesteron s. Progesteron  
 – Steroide 56  
 – Testosteron s. Testosteron  
 – Vasopressin 27  
 Hormonelle Kontrazeptiva 263  
 Hormonersatztherapie 270, 273, 274, 277  
 – Catechol-O-Methyltransferase 135  
 – Gegengeschlechtliche Hormonbehandlung 136  
 – Langzeitbehandlung 136  
 Hormonmetabolite 271  
 Hormonrezeptorkomplex 272  
 Hyperaktiv-impulsives Verhalten 235  
 Hyperaktiv-impulsive Symptomatik 227, 233  
 Hyperaktivität 225

Hyperkinetische Störungen 214–218  
 Hyperkortisolismus 339  
 Hypersomnie 183  
 Hypogonadismus 6  
 Hypogonadotroper Hypogonadismus 116, 136  
 Hypoörogenismus 312  
 Hypophyse 29  
 Hypothalamus 26, 44, 68  
 – mediobasaler 55  
 – Nucleus ventromedialis 56  
 Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse 6, 7  
 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse 7, 11, 260, 337, 339

## I

Identifikation 164  
 Immunsystem 23, 260  
 Impulsivität 225, 226  
 Inhibition 229  
 Insomnie 180  
 Insula 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154  
 Intelligenz 90  
 – nonverbale 215  
 – verbale 215  
 Interferon- $\gamma$  13  
 Internalisierende Störungen 216, 218, 220, 221, 303  
 Interpersoneller Stress 343  
 Interpersonelle Orientierung 341  
 Inzidenz 285  
 IQ-Test 90

## K

Kallmann-Syndrom 169  
 Kardiovaskuläre Erkrankung 277  
 Karrierechance 244  
 Klinefelter-Syndrom 116

Knabenlastigkeit 227  
 Kognitive Leistungseinbußen 286, 287  
 Kognitive Störungen 252, 264, 265  
 Kognitive Unterschiede 170  
 Kommissur 92  
 Komplikationen der Schizophrenie 307  
 Kontaktstörungen 214  
 Kontinuitätshypothese 195  
 Kopfschmerzen 201, 216, 217  
 Körpergeruch 164, 167  
 Kortex 68  
 Kortikosteroide 259  
 Kortisol 260, 339, 340  
 Krankheitsverhalten 309, 316, 317  
 Krankheitsverlauf 334

## L

Labyrinthlernen 110  
 Langzeitverlauf 318, 319  
 Lateralisation 97, 154, 322  
 Lateralisierte Verarbeitung 146  
 Laxanzien 244  
 Lebensalter, hohes 302, 323  
 Legasthenie 228, 229  
 Lese- und Schreibschwäche 229  
 LH 185  
 Limbisches System 94  
 Linkshändigkeit 92  
 Long Term Potentiation (LTP) 43  
 Lordose 45  
 – Reflex 25  
 Luteinisierendes Hormons (LH) 131

## M

Magnetresonanztomographie 322  
 Majore depressive Episoden 332



Mannheimer Kurpfalzerhebung 213  
 Mannheimer Längsschnittstudien 213  
 Mannheimer Risikokinderstudie 213  
 Männlich-spezifische Region (MSR) 69  
 Maskulinisierung 46  
 Massa intermedia 68  
 Mathematische Fähigkeiten  
 – Geometrie 114  
 – Numerische Kalkulation 114  
 – Statistik 114  
 – Wahrscheinlichkeitsrechnung 114  
 Medialer präoptischer Nukleus (MPNc) 132  
 Mediales präoptisches Areal 21  
 – präoptische Areal des Hypothalamus 22  
 Medikation  
 – neuroleptische 319  
 Melatonin 176, 177, 186  
 Menarche 337  
 Menopause 7, 136, 186, 300, 311, 320, 338  
 Menstruationszyklus 6, 10, 117, 136, 166, 169, 170, 185, 202, 204, 264, 271, 312, 320  
 – Östrus 43  
 Mentale Rotation 90  
 – Charakteristika der Aufgabe 108  
 – Mentaler Rotationstest 108  
 – Zeitzwang 108  
 Methylphenidat 234  
 Migräne 275  
 Migrationsinhibitionsfaktor 13  
 Mimik  
 – emotionale 147, 150, 155  
 Monatszyklus 6  
 Morbiditätsrisiko 298, 299, 302  
 Morbus Parkinson 35, 276  
 Mortalität 178  
 MTA-Studie 234, 235  
 Müllerscher Gang 24  
 Multiple Sklerose (MS) 250–265

## N

Nackenschmerzen 201  
 Nägelkauen 214  
 Narkolepsie 183  
 Nasale Luftwege 168  
 Nasenhöhle 168  
 Nebenwirkungen  
 – extrapyramidale 321  
 Negative Symptomatik 305, 308  
 Neokortex 68, 88  
 Nervus Vagus 94  
 Neurofibrillen 287  
 Neurofibrillenbündel 285  
 Neurogenese 55  
 Neuroimaging 144–157  
 Neuroleptikabehandlung 319, 320  
 Neuron 44  
 Neuropeptid Y 246  
 Neuroprotektive Wirkung 278, 289, 311  
 Neuropsychologie 306  
 Neurotransmitter  
 – Adrenalin 94  
 – Dopamin 48  
 – GABA 49  
 – Glutamat 49  
 – Noradrenalin 48, 94  
 – Serotonin 48  
 Nicht-genomische Wirkungen 8, 271  
 Nichtraucher 171  
 Nonverbale Intelligenz 215  
 Norepinephrin 311  
 Nucleus arcuatus 46  
 Nucleus interstitialis des anterioren Hypothalamus 96

Olfaktorische Fähigkeiten 162, 165, 168, 169, 171  
 Olfaktorische Sensibilität 163  
 Opiatanalgesie 205  
 Opioide 205  
 Oppositionelles Verhalten 228, 235  
 Orbitofrontaler Kortex (OFC) 146, 147, 152  
 Organisierende Effekte 9, 26  
 Organisierende Hormoneffekte 130  
 Orientierungsleistungen 287  
 Ortsgedächtnis von Objekten  
 – Object-location memory-Test 109  
 – Orientierung und Landmarken 109  
 Östradiol 5, 6, 7, 14, 26, 71, 117, 185, 202, 245, 246, 263, 277, 288  
 Östriol 263  
 Östrogen 5, 10, 25, 169, 204, 263, 270–278, 288, 289, 304, 310–321, 337–340  
 – positiver Feedback-Effekt 131  
 Östrogenbehandlung 137, 313, 339  
 Östrogensersatztherapie 275, 276, 314, 339  
 Östrogenrezeptoren 8, 9, 271, 311, 337  
 – ER-alpha 130  
 – ER-beta 130  
 Östrogenrezeptor- $\alpha$  130, 271  
 Östrogenrezeptor- $\beta$  130, 271  
 Östrogensubstitution 277, 278, 289  
 Ovariectomie (Ovariektomie) 9, 277, 278  
 Oxytozin 337, 340

## O

Olfaktorisches Epithel 168  
 Olfaktorisches System 169  
 Olfaktorische Agnosie 165

## P

Panikstörung 144  
 Parasomnien 184  
 Parkinson-Erkrankung 276

Perimenopause 339  
 Peripheres Nervensystem 94  
 Pheromon 93, 168  
 Physisches Erscheinungsbild  
 – attraktives Äußeres 129  
 Planum temporale 90, 322  
 Plaques 285, 287  
 Polymorphe Mutationen 135  
 Positive Symptomatik 307,  
 308  
 Positronenemissionstomo-  
 graphie (PET) 147, 150, 151,  
 152, 154, 230  
 Postmenopausale Frauen 6  
 Postmenopause 275  
 Postpartumdepression 338  
 Postpartumpsychosen 314  
 Posttraumatische Belastungs-  
 störung 144  
 Präfrontaler Kortex 94, 146, 230  
 Prämenstruelles dysphorisches  
 Syndrom 338  
 Prämorbiden soziale und beruf-  
 liche Anpassung 302  
 Pränatal 90  
 Präoptisches Areal 44  
 Präoptische Region 91  
 Prävalenz 285  
 Prävalenzraten 227  
 Prävention 313  
 Progesteron 28, 45, 97, 185,  
 276–278, 337, 338, 340  
 Progesteronrezeptoren 132  
 Prostaglandin 48  
 – PGE2 47  
 Psychoedukation 234  
 Psychopathologie 273  
 Psychoserisiko 311  
 Psychosomatische Störungen  
 218, 221  
 Psychosoziale Belastungsfaktoren  
 339  
 Psychosoziale Faktoren 338  
 Psychosoziale Stressoren 218,  
 342  
 Pubertät 303, 337  
 Putamen 153  
 Pyramidalneuronen 43

## Q

Quantitative Trait Loci (QTL) 76,  
 78

## R

Raucher 171  
 Räumliche Kognition 97  
 Räumliche Visualisierung  
 – Hidden Figures 107  
 – Paper-folding-Test 107  
 Räumliche Wahrnehmung  
 – Einparken 120  
 – Rod-and-frame-Test 107  
 – Wasserlevel-Test 107  
 Redoxprozesse 271  
 Regulationsprobleme 214  
 Reizdarm 201  
 REM-Schlaf 179  
 Restless-leg-Syndrom (RLS) 181  
 Retardierung  
 – geistige 72  
 Rett-Syndrom 79  
 Rollen  
 – soziale 316  
 Rollenüberlastungen 343  
 Rückenmark 91  
 Rückzugstendenzen 288  
 Rumination 341, 342

## S

Saisonal abhängigen Depression  
 334  
 Schizophrenie 165, 167, 272, 273,  
 298–324  
 Schlaf 176  
 Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)  
 181  
 Schlafdauer 178  
 Schlafeffizienz 178  
 Schlafstadien 179  
 Schlafstörungen 180, 202  
 Schlafstruktur 179  
 Schlaganfall 274, 277, 278  
 Schlankheitsdruck 243, 246  
 Schmerz 11, 22, 200, 206  
 Schmerzbewältigung 205  
 Schmerzen 202  
 Schulterschmerzen 201  
 Schwangerschaft 6, 169, 185,  
 260, 262, 313, 314  
 Schwangerschafts- und Geburts-  
 komplikationen 231  
 Seitenventrikel 322  
 Selbstwertgefühl 244  
 selective male affliction theory  
 231  
 Serotonin 311  
 Serotoninmangel 336  
 Serotonintransportergen 336  
 Sexualdimorphismen 115  
 Sexualektionsstörungen 264  
 Sexualhormon  
 – Aktivierende Effekte 115  
 – Geschlechtshormonelle  
 Anomalien 117  
 – Hormonschwankungen bei  
 Männern 118  
 – Organisierende Effekte 115  
 Sexualität 192, 195  
 Sexually dimorphic nucleus des  
 POA (SDN-POA) 95  
 Sexueller Missbrauch 344  
 Sexuelle Orientierung (s. auch  
 Homosexualität) 132  
 Sexuell dimorpher Nucleus 132  
 – im präoptischen Areal 43  
 Sildenafil (Viagra) 264  
 skewed inactivation 76  
 Somatoforme Störung 212  
 Soziale Rollen 316  
 Sozialverhalten 309  
 Spielpräferenzen 127  
 Spinaler Nucleus des Bulbocaver-  
 nosus (SNB) 26  
 Spine 43  
 Sprachentwicklung 215  
 Sprachleistungen 287  
 SRY-Gen 64, 69, 70, 72, 130

Stereotypien 215  
 Steroidresponsive Elemente 272  
 Stillen 262  
 Störungen 216  
 – affektive 228, 229  
 – aggressiv-dissoziale 217  
 – bipolare 334  
 – depressive 212, 332, 335, 341  
 – der Ejakulation 264  
 – der Orgasmusfähigkeit 264  
 – des Sozialverhaltens 215, 216, 218, 228, 235  
 – dissozial-aggressive 218, 221  
 – durch Substanzgebrauch 212, 216, 218, 220, 221  
 – dysthyme 332  
 – expansive 227, 233, 235  
 – externalisierende 216, 220, 221, 303  
 – hyperkinetische 214–218  
 – internalisierende 216, 218, 220, 221, 303  
 – kognitive 252, 264, 265  
 – psychosomatische 218, 221  
 – somatoforme 212  
 Stress 11, 57, 245, 259, 260, 336, 340, 343  
 Stresshormone 57  
 Stressoren  
 – psychosoziale 218  
 Struktureller Dimorphismus 321  
 Substantia nigra 35  
 Substanz  
 – graue 68  
 – weiße 68  
 Substanzabusus 229  
 Substanzmissbrauch 303, 307, 341  
 Subtyp  
 – hebephrener 307  
 Suizid 265  
 Sulcus centralis 91  
 Symptome  
 – negative 305, 308  
 – positive 307, 308  
 Synapsen 95  
 Synaptogenese 55  
 System  
 – dopaminerges 310

## T

Tagesschläfrigkeit 183  
 Tardive Dyskinesien 321  
 Tau-Protein 285  
 Teilleistungsstörungen 229  
 Temperament  
 – Affektregulation 130  
 – Ängstlichkeit 129  
 – Eltern-Kind-Beziehung 130  
 Temperamentsauffälligkeiten 214  
 Temperaturrhythmus 176  
 Temporomandibuläres Schmerzsyndrom 201  
 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsüberprüfung 233  
 Testosteron 5, 6, 7, 14, 22, 70, 71, 79, 117, 128, 202, 205, 232, 340  
 Tiefschlaf 179  
 Tierphobien 144  
 Transkranielle Magnetstimulation 99  
 Transsexualität 118, 126  
 Trauer 148, 150  
 Traum 190  
 Traumatische Hirnverletzungen 276  
 Traumemotionen 193  
 Traumerinnerung 190, 191, 192  
 Trauminhalt 192  
 Traurigkeit 146, 148, 150, 151, 154  
 Trotzverhalten  
 – oppositionelles 228  
 Turner-Syndrom 78, 116

## U

Überaktivität 226  
 Überlebensdauer 285  
 Überweiser-Bias 228  
 Umwelt 67  
 Umwelt-Diskussion 119  
 Unaufmerksamkeit 224, 225

Unaufmerksamkeitssymptome 228  
 Unipolare Depressionen 334

## V

Vaginale Lubrikation 264  
 Vaskuläre Demenz 291  
 Verarbeitung  
 – lateralisierte 146  
 Verbales Gedächtnis 110, 111  
 Verbale Fähigkeiten  
 – Wortflüssigkeit 110  
 Verbale Intelligenz 215  
 Verbale Kognition 97  
 Verbale Kreativität 110  
 Verdauungsstörungen 214  
 Verhalten  
 – aggressives 215, 291, 307  
 – antisoziales 79, 303  
 – autistisches 214, 215  
 – hyperaktiv-impulsives 235  
 – oppositionelles 235  
 Verhaltensanomalien 304  
 Verhaltenstherapie 234  
 Verminderte Libido 264  
 Visuell-räumliche Aufgaben 132  
 Vomeronasalorgan 93, 168  
 Vorderhirn 57  
 Vorstellungen von Gerüchen 170  
 Verbale Fähigkeiten 132

## W

Wachstumshormon 271  
 Wahn 288  
 Wahnsymptome 305  
 Wahrnehmungsgeschwindigkeit  
 – Zahlen-Symbol-Test 112  
 Wechsler IQ-Test 90  
 Wirkung  
 – neuroprotektive 311  
 Wolffscher Gang 24

## X

X-Chromosom

- Rot-Grün-Blindheit 23
- XmO 37
- XO 27
- XpO 37
- XXY 30

X-chromosomale Gene 73, 76

X-Gene 23

X-Inaktivierung 73, 74, 75, 76

## Y

Y-Chromosom 23

- Sry 28
- XY' 36

Y-chromosomale Gene 71

## Z

Zebrafink 31

Zeitliche Summation 204

Zentrale Sensitivierung 204

Zerebellum 43, 89

Zerebrale Asymmetrien 88

Zirkadianer Schlaf-Wach-Rhythmus  
176

Zwillingspaare 76, 78

Zwillingsstudien 76

Zwischenhirn 57

Zyklus

- menstrueller s. Menstruations-  
zyklus

Zytokine 13

