

RAZLIKA MED ŽENSKO IN MOŠKIM – PSIHIATRIČNA PERSPEKTIVA

Andrej Žmitek

UVOD

Hipokrat je s svojim delom pomembno vplival na današnjo psihiatrično znanost. Kot piše Milčinski(1), pa je »njegovih tudi nekaj teoretskih konstrukcij, ki v znanosti niso obstale. Ena od teh je dolgo strašila v medicinski vedi in je bila izvor nemalo predsodkov in zmotnih sklepov. Hipokrates je povezal tako imenovane histerične simptome z maternico (gr. hystéra), ki da pri histeriji potuje po telesu ženske in se zatika zdaj tu zdaj tam ter povzroča težave.«

Danes se nam zdi Hipokratova etiološka razlaga histeričnih simptomov kar čudna. Poleg tega vemo, da histerija (danes konverzivna motnja) v svoji osnovi ni povezana z ženskim spolom. Konverzivne simptome opazamo tudi pri moških. Vendarle pa lahko razumemo Hipokratove trditve kot prisposodo tega, kar je moderna znanost potrdila z objektivnimi podatki: ženski in moški centralni živčni sistem se razlikujeta v delu svojih fizioloških in patoloških manifestacij.

Ta prispevek govori najprej o anatomskih in fizioloških razlikah med ženskimi in moškimi možgani. Sledijo podatki o farmakokinetiki ženskega oziroma moškega organizma. V zadnjem delu so navedene razlike med spoloma, ki se pojavljajo pri posameznih duševnih boleznih in motnjah.

RAZLIKE V MOŽGANSKI MORFOLOGIJI IN FUNKCIJI (2, 3)

Osnovna opcija razvoja človeškega organizma je ženska. V odsotnosti kromosoma y se pri spolno dimorfni živalih in človeku razvije iz nediferenciranega skupka celic ženski fenotip. Prisotnost kromosoma y

povzroči, da se nediferencirane gonade fetusa razvijejo v testise. Testosteron, ki ga testisi pričnejo izločati pri človeku v dvanajstem tednu prenatalnega razvoja (4), je signal za razvoj moških značilnosti organizma.

Tudi način razvoja možganov je odvisen od tega, kateri spolni hormoni so prisotni v perinatalnem obdobju. Obstaja določena kritična faza, v kateri so razvijajoči se možgani dovzetni za učinek spolnih hormonov. Posledice učinka hormonov v tem obdobju so organizacijske in trajne. Kasnejše spremembe v hormonskem statusu (izven kritične faze) imajo lahko samo aktivacijske in prehodne učinke. Tako na primer pri poskusni živali, ki ji odstranijo testise pred kritičnim obdobjem razvoja možganov, nadomeščanje testosterona po zaključku kritičnega obdobja ne more več obrniti razvoja možganov v moško smer.

Opisanih je več razlik v morfologiji in strukturi med moškimi in ženskimi možgani. Tu navajam le nekaj primerov. Desna polobla je bolj razvita pri moških, leva pri ženskah. Posamezna jedra - zlasti v hipotalamusu, ki vpliva na spolno vedenje – so pri moških večja kot pri ženskah. Razlike so tudi v histologiji hipokampusa (velikost in število celic, velikost jeder, oblika sinaps). Ženski nevroni so bolj plastični, pri njih je brstenje dendritov po stimulaciji izrazitejše. Možgani homoseksualnih moških imajo posamezne značilnosti, ki bolj ustrezajo ženskemu možganu. Testosteron upočasni razvoj možganov, zato se moški možgani razvijajo bolj počasi in dlje kot ženski (4).

Normalno staranje je pri moških povezano z izrazitejšo izgubo možganskega volumna kot pri ženskah. To gre zlasti na račun atrofije čelnega in senčnega režnja. Hkrati se s staranjem zmanjša metabolizem pri moških zlasti v levi polobli, pri ženskah pa je to zmanjšanje bolj obojestransko (5).

Za razumevanje razlik na psihiatričnem področju pa je posebej pomembno, da poteka specializacija možganskih polobel pri ženskah drugače kot pri moških. Polobli odraslih oseb sta v načelu specializirani za določene funkcije. Verbalno sporazumevanje (jezik) je pri desničarjih vezano na levo poloblo, medtem ko je za bolj celovito zaznavanje (prepoznavanje obrazov, prepoznavanje pomena obrazne mimike) odgovorna desna. Specializacija se pri moških zaključuje bolj zgodaj in je bolj izrazita kot pri ženskah.

Nevropsihološki testi kažejo, da sta polobli pri dečkih specializirani že v starosti šestih let. Pri deklicah takšna specializacija ni dosežena vse do trinajstega leta. Dotlej sta obe polobli v enaki meri sposobni za določene kognitivne procese.

Z uporabo funkcijske magnetne resonance so ugotovili, da je aktivacija možganske skorje ob določenih jezikovnih nalogah pri odraslih desničarjih moških locirana izrazito na levo poloblo. Ob istih pogojih je možganska skorja žensk aktivirana precej bolj difuzno in na obeh straneh skoraj v enaki meri (6).

Z različnimi morfološkimi raziskavami so ugotovili, da imajo ženske večji corpus callosum in sprednjo komisuro kot moški. Corpus callosum je

največji sklop nevronske celice, ki povezuje obe hemisferi. Sprednja komisura opravlja podobno funkcijo.

Klinične izkušnje kažejo, da pri moških okvara leve poloble povzroči upad verbalnih, okvara desne pa neverbalnih sposobnosti. Pri ženskah je ta povezava bistveno manj izrazita.

Razvijajoči se možgani lahko do neke mere kompenzirajo zgodnjo unilateralno okvaro. Tako ima zgodnja okvara leve poloble za posledico dominanco desne poloble in med drugim »patološko« levičnost – leva roka je spretnejša od desne. Otrok z resno poškodbo leve poloble lahko po določenem obdobju afazije ponovno pridobi jezikovne sposobnosti, ker je desna prevzela jezikovne funkcije (7).

Če združimo zgornje ugotovitve, dobimo vtis, da so ženski možgani zaradi kasnejše in manj izrazite lateralizacije funkcij in morda zaradi specifičnih histoloških lastnosti bolj plastični ter imajo večji potencial kompenziranja zlasti enostranskih okvar. V tem je mogoče iskati vzrok, da so pri ženskah patološka stanja, povezana z motenim razvojem možganov (na primer disleksija, avtizem, jecljanje, Aspergerjev sindrom in resna duševna manjrazvitost), dva- do štirikrat redkejša kot pri moških (8,9).

RAZLIKE V PSIHOFARMAKOLOGIJI

Zaradi objektivnih okoliščin (možnost zanositve, ciklične spremembe hormonskega statusa) so bile ženske vključene v študije učinka zdravil redkeje kot moški. Tudi v primeru enakomerne zastopanosti obeh spolov pa je pogosto manjkala obdelava učinkov zdravil po spolu. Tako je prišlo do absurdne situacije, ko je večina zdravil (vsaj psihotropnih) predpisana ženskam, preizkusili pa so jih pretežno na moških. Večja pogostost stranskih učinkov pri ženskah morda kaže, da vpliv dejavnikov, specifičnih za ženske, ni dovolj znan ali dovolj upoštevan pri predpisovanju zdravil. Zahteva po natančni obdelavi učinkov zdravil po spolu in po proučevanju vpliva zdravil na dejavnike, specifične za ženske (menstruacijski cikel, interakcije z eksogenimi spolnimi hormoni), je relativno nova in sodi v okvir bolj individualiziranega predpisovanja zdravil (10).

Razlike v fizioloških mehanizmih farmakokinetike (11)

Farmakokinetika opisuje spremembe, ki se dogajajo z zdravilom v organizmu. Tu gre za različne procese, na primer za absorpcijo, metabolizem in izločanje zdravil.

Praznjenje želodca:

Absorpcija zdravil je zaradi večje površine intenzivnejša v tankem črevesu kot v želodcu. Pri ženskah je praznjenje želodca za 30 do 75% počasnejše kot pri moških. Posledično so lahko najvišje koncentracije zdravil v krvi pri ženskah nižje kot pri moških.

Izločanje želodčne kisline je pri ženskah za 30 do 40% manjše. Zato je pri ženskah teoretično možna večja absorpcija bazičnih substanc (triciklični antidepresivi, benzodiazepinski anksiolitiki, fenotiazinski nevroleptiki) in manjša absorpcija kislih substanc (fenitoin, barbiturati).

Izločanje encimov želodčne sluznice:

Želodčna sluznica izloča alkohol dehidrogenazo (ADH), ki v želodcu oksidira alkohol in tako zmanjša njegovo količino, ki vstopa v krvni obtok. Aktivnost ADH je pri ženskah za 70 do 80% nižja kot pri moških, zato je ob enakih odmerkih koncentracija alkohola v krvi žensk približno za 40% višja.

Možganski krvni pretok je pri ženskah za 15% višji, kar lahko povzroči hitrejši dostop psihotropnih zdravil do tarčnega organa v primerjavi z moškimi.

Klirens kreatinina je ob enaki telesni površini pri ženskah za 15% nižji. To lahko pomeni višjo serumsko koncentracijo zdravil, ki se izločajo zlasti preko ledvic (na primer litijev karbonat).

Metabolizem v jetrih se lahko glede na spol precej razlikuje, vendar so razlike pri določenih načinih razgradnje (na primer oksidacija – manj intenzivna pri ženskah) večje kot pri drugih (na primer konjugacija).

Nekatere navedene razlike imajo nasprotujoče si učinke. Večina razlik pa je vendarle take narave, da bi pri ženskah lahko pričakovali višjo koncentracijo zdravila v krvi in upočasnjeno izločanje. Klinične učinke je seveda treba ugotavljati tudi neposredno, vendar pa se gornji podatki ujemajo z navedbami o višji pogostosti stranskih učinkov psihotropnih zdravil pri ženskah (10).

Eksogeni spolni hormoni (na primer oralni kontraceptivi) običajno še potencirajo navedene farmakokinetične razlike, delujejo torej v smeri zviševanja koncentracije v krvi in upočasnitve izločanja zdravila. Spremembe v menstrualnem ciklusu pa lahko omenjene razlike zmanjšajo, na primer pri določeni skupini žensk pride v predmenstrualnem obdobju zaradi retence tekočin do znižanja koncentracije zdravila v krvi.

Kajenje (bolj pogosto pri moških) preko indukcije encimov povzroča znižanje koncentracije nekaterih zdravil (anksiolitikov, antidepresivov, nevro-

leptikov), torej spet lahko pričakujemo višje koncentracije pri ženskah. Pri moških so bolj pogoste tudi interakcije zdravil z alkoholom, ki ob akutni uporabi lahko privedejo do zvišanja, pri kronični uporabi do znižanja in pri okvari jeter s cirozo spet do zvišanja koncentracije zdravila.

Empirično ugotovljene razlike v farmakokinetiki (12)

Navedbe iz gornjega poglavja so delno potrdile empirične študije. Tako so ugotavljali pri ženskah višje koncentracije in daljše razpolovne dobe posameznih antidepresivov in benzodiazepinskih anksiolitikov. Podobno velja za nevroleptike – tudi ob upoštevanju velikosti odmerka in telesne teže so bile pri ženskah koncentracije flufenazina za tretjino višje, klozapina pa skoraj za polovico (13). Nekateri avtorji so ugotavljali pri ženskah tudi višje koncentracije litija.

Eksogeni spolni hormoni, na primer oralni kontraceptivi, lahko za 60 do 160% povišajo biorazpoložljivost (delež zdravila, ki vstopi v sistemsko cirkulacijo) antidepresiva imipramina. Razpolovni čas nekaterih benzodiazepinskih anksiolitikov se pod vplivom hormonov zveča, klirens se zmanjša. Učinki pa so manj predvidljivi, saj so pri posameznih osebah različne metabolne poti različno pomembne, eksogeni spolni hormoni pa ne delujejo na vse poti enako.

V predmenstrualnem obdobju se zniža koncentracija posameznih antidepresivov, na primer trazodona, zlasti pri ženskah s predmenstrualnimi disforičnimi simptomi. Pri anksiolitiku nitrazepamu pa so ugotavljali obraten pojav – zvišanje koncentracije. V nekaterih primerih se je koncentracija litija v predmenstrualni fazi pomembno znižala in istočasno se je klinična slika afektivne motnje poslabšala. Glede na te podatke je možno, da bi šlo pri delu bolnic s predmenstrualnim poslabšanjem bolezni za farmakokinetične vzroke.

Sprememba koncentracije psihotropnih zdravil v krvi ni nujno tudi klinično pomembna, saj so korelacije med koncentracijo in kliničnim učinkom pogosto šibke. Ob manj pričakovanem poteku zdravljenja (izraziti stranski učinki ali odsotnost terapevtskega učinka) pa je smiselno pomisliti tudi na posebnosti farmakokinetike pri ženskah, še zlasti v povezavi z menstrualnim ciklusom ali jemanjem oralnih kontraceptivov.

Kadar predpisujemo zdravilo ženski, je potrebno dodatno upoštevati naslednje farmakološke principe:

- prilagoditi začetni odmerek (manjši) velikost in teži bolnice,
- upoštevati možne spremembe koncentracije zdravila v menstruacijskem ciklusu,
- spremljati potencialne interakcije z eksogenimi spolnimi hormoni,
- svetovati bolnici glede učinkov zdravila ob nepredvideni nosečnosti,
- upoštevati možne učinke zdravila na učinkovitost oralnih kontraceptivov.

Razlike v farmakodinamiki

Nevrotransmitterski sistemi (dopaminski, serotonininski, acetilholinski, glutamatni in GABA-ergični) se pri živalih in pri človeku razlikujejo glede na spol. Različna je tako razporeditev kot gostota receptorjev. Spolni hormoni delujejo na receptorje posameznega transmitterskega sistema kot agonisti ali antagonisti in s tem pomembno spremenijo njegovo delovanje. Na kliničnem nivoju vplivajo na čustvovanje, spoznavne funkcije, ritem budnost – spanje in konvulzivni prag (3). Estrogen je antagonist dopaminskih receptorjev in s tem verjetno opravlja zaščitno vlogo glede shizofrenije pri ženskah pred menopavzo (14,15). Zaradi izredne obsežnosti tega področja pa bi daljša razprava bistveno presežala obseg sestavka.

Razlike v uporabi psihotropnih zdravil

Ženske uživajo psihotropna zdravila približno dvakrat pogosteje kot moški (16). Podobno razmerje pokažejo tudi podatki za Slovenijo: zlasti v razredu anksiolitikov in antidepresivov predpišemo zdravila ženskam več kot dvakrat pogosteje v primerjavi z moškimi (17).

Tabela 1: Pogostost predpisovanja psihotropnih zdravil po spolu v Sloveniji

Število receptov na 1000 prebivalcev							
nevroleptiki		anksiolitiki		antidepresivi		hipnotiki	
Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M
84	55	429	191	57	22	62	37

Eden glavnih razlogov za takšno razmerje je verjetno v dejstvu, da je zaradi psiholoških in socioloških razlogov iskanje pomoči bolj ženski kot moški način vedenja (18). Ženske običajno navajajo več simptomov kot moški (16). Tudi zaradi psihičnih vzrokov ženske pogosteje iščejo zdravniško pomoč. Leta 1997 je bila duševna ali vedenjska motnja razlog za obisk zdravnika v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu pri 61.213 ženskah in 38.338 moških (19).

Moški bistveno bolj kot ženske nagibajo k samozdravljenju, kadar imajo duševne težave. Pogosteje uporabljajo alkohol ali ilegalne droge, pa tudi zdravila, ki jim niso bila predpisana ali so jim bila predpisana v nižjem odmerku (16).

RAZLIKE GLEDE POSAMEZNIH DUŠEVNIH MOTENJ

Pogostost, potek, klinična slika, učinek zdravljenja in posledice bolezni se pri nekaterih duševnih boleznih in motnjah razlikujejo med spoloma. Razlike v pogostosti posameznih motenj kaže tabela 2 (9,20).

Tabela 2: Razmerja pogostosti posameznih duševnih motenj pri ženskah in moških

	Ž	M
Shizofrenija	1	1
Bipolarna afektivna motnja	1	1
Velika depresija	2 - 3	1
Distimija	2 - 3	1
Panična motnja	2 - 3	1
Agorafobija	3 - 4	1
Enostavna fobija	2	1
Generalizirana anksioznost	1,5	1
Konverzivna motnja	2 - 10	1
Hipohondrična motnja	1	1
Odvisnost od alkohola	1	5
Odvisnost od opiatov	1	3 - 4
Disocialna os. motnja	1	4 - 8
Mejna osebnostna motnja	3	1

Shizofrenija

Pri shizofreniji ugotavljajo pomembne razlike med moškimi in ženskami, glede premorbidne osebnosti, poteka bolezni, klinične slike, familiarne obremenjenosti, morfoloških sprememb v možganih, odziva na zdravljenje in socialnih posledic bolezni. V splošnem velja, da je negativni vpliv bolezni pri moških izrazitejši kot pri ženskah.

Premorbidna osebnost

Za ženske je značilna boljša psihosocialna prilagojenost pred začetkom bolezni. Postopen upad v premorbidnem funkcioniranju pogosteje srečamo pri moških. V obdobju pred boleznijo je le za moške značilno, da imajo nižji

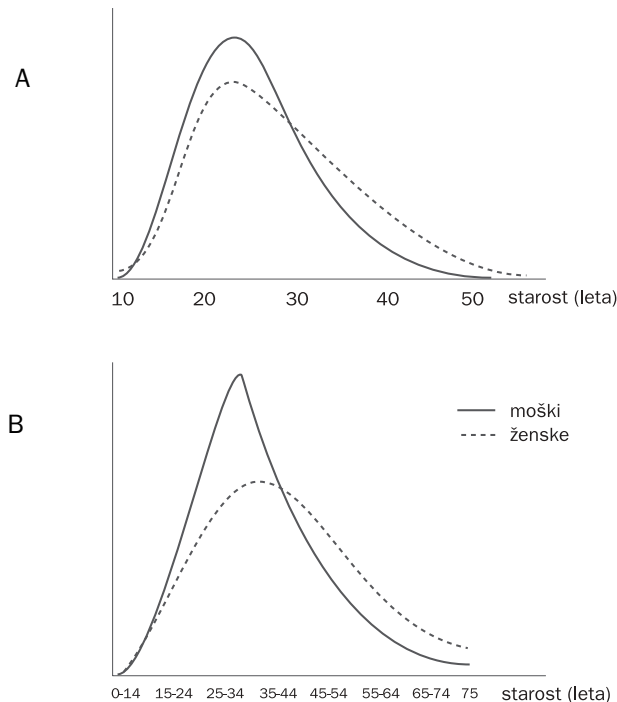
inteligenci kvocient od zdravih sorojencev in da so manj uspešni v šoli (8). Ženske so pred izbruhom bolezni bolj uspešne v službi in imajo manj vedenjskih motenj v primerjavi z moškimi.

Slabša premorbidna prilagojenost pri moških je lahko zgodnja posledica bolezni, ki se klinično še ni izrazila. Možno pa je tudi, da gre za dva ločena pojavnosti. Slabša prilagojenost morda pri moških vpliva na zgodnejši začetek bolezni, ker zmanjšuje sposobnost za obvladovanje različnih situacij. To povzroča večje psihične obremenitve in s tem ranljivost za razvoj psihoze (4, 21, 22).

Potek bolezni

Shizofrenija se pojavi pri moških v povprečju 3 do 5 let prej kot pri ženskah (4, 23, 24), ne glede na to, ali opazujemo starost ob prvi hospitalizaciji, ob prvem pojavu psihotičnih simptomov ali prvem pojavu duševne motnje sploh (23) – slika 1.

Slika 1: Starost ob nastopu shizofrenije – A (25) in ob prvi hospitalizaciji - B (8).



Podatek velja za različna časovna obdobja in različne kulture (4). Tipična starost ob začetku bolezni je pri moških med 19 in 24 leti, pri ženskah med 25 in 30 leti. Pred 30. letom zbolijo 90% moških in 65% žensk (24). Interval med pojavom prvih simptomov in prvo hospitalizacijo je enak pri moških in ženskah; torej gre za dejansko razliko med spoloma glede začetka bolezni in ne za razliko v toleranci družbe do moških ali žensk s shizofrenijo (4). Ta razlika je značilna za shizofrenijo, na primer pri afektivnih motnjah je ne ugotavljajo ali pa je obrnjena (ženske zbolijo prej). Shizofrenija s poznim začetkom (po 40. letu) je pri ženskah približno dvakrat pogostejša kot pri moških (23).

Moški prebolijo praviloma več bolezenskih epizod kot ženske. Ena sama epizoda brez zaostale simptomatike se pojavi pri ženskah v 30% in pri moških v 15%. Tipičen procesni potek bolezni – pogoste epizode brez pravih remisij in z vedno izrazitejšo rezidualno simptomatiko – je značilnost moških (preko 45%) in je relativno redek pri ženskah (pod 20%) (15).

Klinična slika

Izraženost produktivne psihopatološke simptomatike (na primer blodnje in halucinacije) se med spoloma ne razlikuje bistveno. Pač pa so negativni simptomi oziroma simptomi deficita (upad čustvenih modulacij, bornost govora, upad volje in socialnih stikov) bolj značilni za moške kot ženske (4, 21, 26). Razliko opisujejo že zgodaj v poteku bolezni. Pri ženskah pa je pogostejša netipična klinična slika z izrazitejšo afektivno komponento (8). Glede na neugoden prognostični pomen negativne simptomatike, je mogoče, da je prav ta razlika v klinični sliki vzrok za različen izhod bolezni pri moških in ženskah (26).

Familiarna obremenjenost in vplivi okolja

Sorodniki žensk s shizofrenijo imajo večjo možnost, da zbolijo za isto boleznijo kot sorodniki moških s shizofrenijo (4, 21, 27). Pri ženskah naj bi šlo torej za bolj genetsko pogojeno obliko bolezni, pri moških pa za izrazitejši vpliv negenetskih dejavnikov (porodne poškodbe, infekcije matere v nosečnosti in drugi vplivi okolja). Komplikacije med nosečnostjo in porodom (preeklampsija, izrazita prematurnost, odsotnost popadkov, vakuumski porod, premajhna teža ploda glede na velikost) dvakrat zvišajo tveganje za shizofrenijo, vendar je ta učinek pri moških močnejši kot pri ženskah (28).

Psihične obremenitve so pogosto prisotne pred prvim pojavom in pred relapsi shizofrenije. Časovni presledek med psihično obremenitvijo in izbruhom psihoze je pri moških v povprečju krajši, kar morda kaže na močnejšo

vzročno povezanost (4). Pomembna psihična obremenitev za bolnike s shizofrenijo je tudi čustveno preveč intenzivno družinsko ozračje, ki ga lahko merimo s posebnim indeksom (EEI, expressed emotions index). Takšno ozračje pomembno poveča verjetnost ponovne hospitalizacije bolnika, vendar gre ta povezanost pretežno na račun moških bolnikov; zdi se, da so bolnice na preveč intenzivno čustveno ozračje imune (29). Nekateri avtorji menijo, da so moški ob psihičnih obremenitvah tudi sicer bolj ranljivi od žensk (4, 15).

Morfološke značilnosti

Slikovne preiskave pri bolnicah s shizofrenijo v splošnem pokažejo manj možganske patologije kot pri bolnikih (21). Večji možganski ventrikli shizofrenih v primerjavi z zdravimi osebami, kar naj bi kazalo na kortikalno atrofijo, so zlasti značilnost moških. Različne nepravilnosti v morfologiji temporalnega lobusa, ki jih v zadnjih letih ugotavljajo pri bolnikih s shizofrenijo, so prav tako pogostejše pri moških (4). Corpus callosum, najmočnejša povezava med poloblama, je (spet pri moških) zlasti v posteriornem delu stanjšan; tu naj bi potekalo asociacijsko nitje med obema temporalnima lobusoma. Nekateri rezultati kažejo, da je pri ženskah s shizofrenijo corpus callosum v svojem anteriornem in srednjem delu celo debelejši kot pri zdravih ženskah (kar ne velja za moške). Pomen tega podatka ni jasen (30), lahko pa bi šlo za poskus kompenzacije lokaliziranih možganskih okvar.

Odziv na zdravljenje

Med bolniki s shizofrenijo, ki ugodno odgovorijo na zdravljenje z zdravili, so ženske v večini. Pred 40. letom starosti potrebujejo ženske za ugoden učinek v splošnem nižje odmerke nevroleptičnih zdravil kot moški. S staranjem se ta razlika izgubi, po menopavzi pa celo obrne (4, 15). Ob istem odmerku nevroleptika imajo ženske višje koncentracije zdravila v krvi in bolj intenzivne stranske učinke (12, 21). Možen razlog za ugodnejši odziv žensk je tudi njihovo boljše sodelovanje pri zdravljenju – večji odstotek (v primerjavi z moškimi) redno prihaja na kontrolne preglede in v letu opravijo več obiskov. Bolnice naj bi tudi sooblikovale boljši odnos s terapevti kot bolniki (15).

Družinske intervencije bolj koristijo bolnicam kot bolnikom. Odnos družinskih članov se ob družinskih intervencijah bolj spremeni v pozitivnem smislu, če gre za bolnico (4).

Socialne posledice

Zgodnje študije izhoda boleznih niso našle bistvenih razlik med spoloma glede socialnega funkcioniranja. Novejše študije, ki so zajele bolnike,

zdravljene z nevroleptiki, pa ugotavljajo boljšo socialno prilagojenost pri ženskah (4). Te so bolj učinkovite v svoji socialni vlogi in so bolje vključene v produktivno delo. Pogosteje živijo skupaj s sorodniki (moški pogosteje sami ali v inštitucijah), razpolagajo z višjo povprečno vsoto denarja in imajo na splošno višji bivalni standard (15).

Ženske s shizofrenijo so v 70% poročene vsaj v določenem obdobju življenja, moški le v 30% (15). Ni jasno, ali gre ta razlika na račun zakonskih zvez, sklenjenih pred začetkom bolezni. V tem primeru bi bil razlog lahko kasnejši začetek bolezni in boljše premorbidno funkcioniranje pri ženskah. Vendar pa kaže, da bolnice zakon pogosteje ohranijo kot bolniki, kar govori za boljše socialno funkcioniranje tudi po začetku bolezni (15).

Pogostost bolezni

Običajno se smatra, da se zgodnji začetek bolezni pri moških »izenači« s pogostejšim začetkom po 40. letu pri ženskah in da med spoloma ni bistvenih razlik v pogostosti. Vendar se je pokazalo, da ob uporabi strožjih diagnostičnih kriterijev dobimo tako v hospitalnih kot populacijskih statistikah večjo pogostost pri moških. Zanesljiva sodba o pogostosti je zato problematična, gotovo pa je več moških kot žensk v skupini z resnejšo in bolj tipično klinično sliko (8).

Možni razlogi za navedene razlike

Posamezne zgoraj omenjene razlike so verjetno medsebojno povezane, na primer večji možganski ventrikli pri moških, bolj izražena negativna simptomatika in manj ugodne socialne posledice. V tem odstavku se bomo omejili na ugotovitev, da se pri ženskah kot skupini shizofrenija prične kasneje, ima ugodnejši potek in se bolje zdravi.

Boljši učinek zdravljenja je seveda lahko posledica blažje oblike bolezni. Glede na dejstvo, da razlika v odgovoru na zdravlilo po 40. letu izgine, pa je verjeten razlog tudi antidopaminergični učinek estrogenov (4, 14, 15), torej farmakodinamska interakcija. Naslednji razlog je morda v farmakokinetiki (višje koncentracije zdravila v krvi pri ženskah ob istem odmerku) (12), upoštevati pa je treba tudi boljše sodelovanje žensk pri zdravljenju (15). Ugodnejši potek bolezni je vsaj delno posledica boljšega odziva žensk na sodobno zdravljenje. Nekateri podatki (15, 25) namreč kažejo, da se v prednevroleptičnem obdobju potek ni bistveno razlikoval po spolu. Po uvedbi nevroleptikov ugotavljajo pri ženskah manj ponovnih sprejemov in boljše splošno funkcioniranje. Zanimiv je podatek (ki sicer zahteva zelo previdno interpretacijo), da se prevalenca shizofrenije pri ženskah po uvedbi nevroleptikov pomembno

niža, pri moških pa ostaja praktično enaka (25). To morda pomeni, da je ob sodobnem zdravljenju bolezenski potek pri ženskah toliko ugodnejši, da jih epidemiološke študije »zgrešijo« – ker dobijo drugo diagnostično oznako ali pa ne kažejo bolezenskih znakov.

Kasnejši začetek (in ugodnejši potek) bolezni pri ženskah je mogoče razlagati tudi z razlikami v fiziologiji moških in ženskih možganov. Kot smo omenili v začetku prispevka, so ženski možgani bolj plastični in imajo večjo sposobnost kompenzacije zlasti unilateralnih deficitov, pri shizofreniji pa naj bi šlo med drugim za kortikalno atrofijo in znižan metabolizem frontalnega in/ali temporalnega režnja leve poloble (8, 21). Torej ženski možgani uspejo okvaro kompenzirati dlje in v večji meri. Druga pomembna fiziološka razlika pa je v dinamiki delovanja dopaminskega sistema.

Longitudinalno spremljanje klinične slike shizofrenije namreč kaže, da se z leti pozitivni simptomi shizofrenije (zlasti blodnje in halucinacije) pogosto ublažijo, negativni simptomi (upad interesov ter socialnih stikov, hipoaktivnost, bornost v mišljenju in govoru) pa postanejo bolj izraziti (31). Mezolimbična dopaminska hiperaktivnost je verjetno vzrok za pozitivne simptome, meзокortikalna hipoaktivnost pa za negativne; normalno staranje spremlja upad dopaminske aktivnosti (32). V tej zvezi je pomembno, da normalna dopaminska aktivnost pri ženskah doseže vrhunec kasneje kot pri moških, vendar je starostno upadanje pri ženskah počasnejše (33). S tem si lahko razložimo kasnejši začetek bolezni in manj negativnih simptomov pri ženskah; ni pa pojasnjeno dejstvo, da se razlika med spoloma v izraženosti negativne simptomatike pojavi že v začetku bolezni (4, 21, 26).

Afektivne motnje

Na področju afektivnih motenj je najbolj očitna razlika med spoloma v pogostosti bolezni. Ženske namreč zbolijo dvakrat bolj pogosto kot moški. Pri tem pa je pogostost bipolarnih motenj enaka in gre za razliko na račun unipolarnih depresij (34, 35). V ZDA predpišejo ženskam 67 – 82% antidepresivov (36), v Sloveniji okrog 70% (17).

Izjemo predstavljajo podatki epidemiološke študije med Amishi. To je zelo konservativna protestantska sekta, ki živi v ZDA (Pennsylvania) in šteje okoli 12.500 članov. Člani sekte zlorabe alkohola in drog praktično ne poznajo, pojavi nasilja in sociopatije so izredno redki. Znotraj sekte je pogostost afektivnih motenj približno enaka pri obeh spolih. Najbolj očitna razlaga za to posebnost Amishev je, da pri njih zaradi odsotnosti alkoholizma in sociopatije depresivnost pri moških ni prikrita tako kot v splošni populaciji (34).

Učinek tricikličnih antidepresivov naj bi bil pri moških nekoliko boljši (13, 36, 37), kar pa velja samo za zdravljenje depresije, ne pa na primer za

analgetični učinek. Možno bi torej bilo, da so depresije pri moških na splošno lažje dostopne zdravljenju. Vendar študije z novejšimi (serotoninskimi) antidepresivi tega ne potrjujejo (36).

Značilnost depresije pri ženskah je pogostejša komorbidna anksioznost in večkrat atipična klinična slika (36). Hkrati so stranski učinki antidepresivov pri ženskah bolj pogosti in moteči (12). Stranski učinki s področja vegetativnega živčnega sistema (tahikardija, palpitanje, tremor, suhe sluznice) so zelo podobni vegetativnim znakom anksioznosti, zato preko povratne zveze lahko dejansko povečajo anksioznost. Od tod je logična posledica misel bolnice, da se psihična motnja ne izboljšuje, ampak celo slabša, in opustitev zdravljenja. Zato je pri ženskah še posebej pomembna pazljivost ob začetku zdravljenja (postopna uvedba antidepresiva, začasno dodajanje anksiolitika, pogovor o možnih stranskih učinkih in njihovem pomenu). Morda je še zlasti za ženske kot antidepresiv prve izbire primerno zdravilo iz razreda serotoninskih antidepresivov ali inhibitorjev monoaminooksidaze, ki ima manj stranskih učinkov in bolje deluje na atipične depresije. To pa je seveda zelo splošno priporočilo in je vedno potrebna individualna presoja (36).

Anksiozne motnje

Pri ženskah so anksiozne motnje dvakrat do štirikrat pogostejše kot pri moških. Ena od razlag za takšno razmerje upošteva hormonski status: pri ženskah pride v lutealni fazi pod vplivom povišane koncentracije progesterona do fiziološke hiperventilacije (37). Ta lahko sama na sebi pri občutljivih osebah vodi do anksioznosti in paničnih napadov (preko hipokapnije in z njo povezanih telesnih senzacij) ali pa se ob (ponovno fiziološkem) zmanjšanju hiperventilacije v pozni lutealni fazi pojavi lažni alarm dušenja, ki sproži panični napad (38).

Bolj sociološka razlaga pa pravi, da se ženske v procesu sprejemanja ženske vloge naučijo specifičnega vedenja, ki ga označujejo nemoč, izogibanje izkušnjam obvladovanja situacij, izogibanje tekmovalnosti in asertivnosti. Tako naj bi bile posamezne ženske prikrajšane za načine, s katerimi bi bilo mogoče premagati strah. Obstajajo podatki o obratnem sorazmerju med izraženostjo agorafobije in »moškimi« značajskimi potezami pri ženskah (38).

Obsesivno-kompulzivna motnja se pri ženskah začne kasneje kot pri moških in ima bolj ugoden potek. Ženske imajo v anamnezi pogosto še depresijo in anoreksijo, moški pa alkoholizem. Pogostejša prisilna aktivnost pri ženskah je umivanje, pri moških pa preverjanje. Zelo izrazite oblike bolezni so pogostejše pri moških. Zgodnji začetek pri moških je morda povezan z organskimi dejavniki, ki so pri moških pogostejši (8), kasnejši začetek pri ženskah pa je lahko v določenih primerih komplikacija prej obstoječe depresivne bolezni (39).

V zvezi z zdravljenjem anksioznih motenj z zdravili je pri ženskih potrebno misliti na interakcije med benzodiazepinskimi anksiolitiki in oralnimi kontraceptivi. Ti lahko zvišajo koncentracijo nekaterih benzodiazepinov in znižajo koncentracijo drugih, lahko tudi s farmakodinamsko interakcijo potencirajo njihov učinek. Benzodiazepini lahko znižajo koncentracijo eksogenih spolnih hormonov in s tem kontracepcijski učinek ni več zanesljiv.

Triciklični in serotoninski antidepresivi pri ženskah pogosteje povzročijo »hiperstimulacijo« ob začetku zdravljenja – vznemirjenost, tremor, nespečnost. V takih primerih svetujejo postopno zviševanje odmerka, na primer fluoksetin sprva le 5 mg na dan ali sertralin 25 mg na dan (37).

ZAKLJUČEK

Ženski in moški vzorec razvoja centralnega živčnega sistema se v posameznih aspektih pomembno razlikujeta. Različne so tudi nekatere fiziološke lastnosti ženskega in moškega organizma, ki določajo način absorpcije, metabolizma in izločanja psihotropnih zdravil – pri ženskah je ob enakih odmerkih mogoče pričakovati višje serumske koncentracije. Posamezni nevrottransmiterski sistemi so pri ženskah razporejeni drugače kot pri moških, poleg tega se nahajajo v različnem hormonskem okolju; spolni hormoni pa v teh sistemih pogosto delujejo kot agonisti ali antagonisti. Navedene razlike so delno odgovorne za različen potek, učinek zdravljenja in izhod posameznih duševnih bolezni. Poznavanje teh razlik je lahko v pomoč pri razmišljanju o etiologiji bolezni, v praksi pa nam omogoči bolj celovito medicinsko obravnavo konkretnih bolnic in bolnikov.

LITERATURA

1. Milčinski L. Pota in mejniki v razvoju psihiatrije. In: Milčinski L, ed. Psihiatrija. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1986:10-32.
2. Kelly DD. Sexual differentiation of the nervous system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. Principles of neural science. London: Prentice Hall Int., 1991:959-72.
3. Majewska MD. Sex differences in brain morphology and pharmacodynamics. In: Jensvold MF, Halbreich V, Hamilton JA, eds. Psychopharmacology and women. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1996:73-84.

4. Haas GL, Castle DJ. Sex differences in schizophrenia. In: Keshavan MS, Murray RM, eds. *Neurodevelopment & Adult psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997:155-77.
5. Muphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:585-94.
6. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR et al. Sex differences in the functional organisation of the brain for language. *Nature* 1995; 373:607-9.
7. Kupfermann I. Localization of higher cognitive and affective functions: The associative cortices. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science*. London: Prentice Hall Int., 1991:823-38.
8. Castle DJ, Murray RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 1991; 1991;21:565-75.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM IV*. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
10. Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA. Gender sensitive psychopharmacology: An overview. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1996:3-10.
11. Hamilton JA, Yonkers KA. Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications. Part I: Physiological basis for effects. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1996:11-42.
12. Kimberly AY, Hamilton JA. Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications. Part II: Effects on selected psychotropics. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, Inc., 1996:42-71.
13. Dawkins K, Potter WZ. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropics. Focus on women. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:417-26.
14. Haefner H, Behrens S, DeVry J, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;241:65-8.
15. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: Women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:609-17.
16. Trinkoff AM, Anthony JC. Gender differences in initiation of psychotherapeutic medicine use. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:32-8.
17. Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije. *Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji in zdravstvenih regijah v letu 1993, II. del*. *Zdrav Var* 1994; 33(suppl 5):14-6.

18. Mogul KM. Psychological considerations in the use of psychotropic drugs with women patients. *Hosp Community Psychiatry* 1985; 36:1081-85.
19. Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije. Vzroki za obisk v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu v letu 1997. *Zdrav Var* 1998; 37 (suppl. 1): 56-7.
20. Robins LN, Helzer JE Weismann MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-58.
21. Szymanski S. Sex differences in schizophrenia. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, Inc. 1996:287-97.
22. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988; 145:684-9.
23. Haefner H, Maurer K, Loeffler W, Reicher-Roessler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 80-6.
24. Gureje O. Gender and schizophrenia: Age at onset and sociodemographic attributes. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:402-5.
25. Stroemgren E. Changes in the incidence of schizophrenia? *Br J Psychiatry* 1987; 150:1-7.
26. Ring N, Tantam D, Montague L, Newby D, Black D, Morris J. Gender difference in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis – focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:489-96.
27. Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tolomiczenko G, Tsuang MT. Sex differences in the familial transmission of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 156:819-26.
28. Dalman C, Allerbeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:234-40.
29. Vaughn CE, Snyder KS, Jones S, Freeman WB, Falloon IRH. Family factors in schizophrenic relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 14:1169-77.
30. Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, et al. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1986; 21:274-82.
31. Pfohl B, Winokur G. The evolution of symptoms in institutionalized hebephrenic/catatonic schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1982; 141:567-72.
32. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-9.

33. Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226:1393-6.
34. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press, 1990: 163-8.
35. Boyd JH, Weissman MM. Epidemiology of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1039-46.
36. Hamilton JA, Grant M, Jensvold MF. Sex and treatment of depressions. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric press, Inc., 1996: 287-97.
37. Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis* 1974; 159: 120-30.
38. Fadel HE, Northrop G, Misenheimer HR, Harp RJ. Normal pregnancy: a model of sustained respiratory alkalosis. *J Perinat Med* 1979; 7:195-201.
39. Yonkers KA, Ellison JM. Anxiety disorders in women and their pharmacological treatment. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric press, Inc., 1996: 261-85.
40. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Gender-divergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1991; 158:260-3.