Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Schlaganfall – Eine Übersicht

Jürgen J. Marx, Mainz

Zusammenfassung

Trotz vieler Gemeinsamkeiten bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in Epidemiologie, Verlauf und vor allem der Ätiologie und demnach auch Prophylaxe des Schlaganfalls zwischen den Geschlechtern. Dabei ist der Schlaganfall eine sehr häufige und bei Frauen insgesamt ungünstiger verlaufende Erkrankung, die in ihrem Risiko für das weibliche Geschlecht insgesamt erheblich unterschätzt wird. Im Folgenden werden zum einen die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Inzidenz, Erkankungsalter und Ätiologie zerebraler Ischämien dargelegt, wobei vor allem auf die Bedeutung verschiedener spezieller Risikofaktoren und Risikosituationen für Frauen eingegangen wird. Daneben werden die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Akutbehandlung und Prognose, vor allem bezüglich der Primär- und Sekundärprävention zerebraler Ischämien dargestellt.

Einleitung:

Der Schlaganfall ist mittlerweile die dritthäufigste Todesursache in den entwickelten Industrienationen und stellt in einigen Ländern wie China oder Japan bereits bei Frauen die häufigste Todesursache noch vor allen malignen Erkrankungen dar (30). Sicherlich repräsentiert der Schlaganfall bereits heute die wichtigste Ursache vorzeitiger Invalidität im Erwachsenenalter. So benötigen mehr als die Hälfte der Patienten, die einen Schlaganfall überleben, dauerhafte Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Keine andere Erkrankung bedingt eine längere stationäre Verweildauer sowie einen längeren Versorgungsbedarf im häuslichen Bereich. Abgesehen von den häufigen Störungen im sensomotorischen oder sprachlichen Bereich treten oft im Verlauf weitere Komorbiditäten wie Depression, Demenz und Epilepsie hinzu (24). Folglich kommt dem Schlaganfall neben der individuellen Schädigung der Gesundheit auch ein erheblicher sozioökonomischer Einfluss für das Gesundheitssystem zu (8). Aktuell rechnet man in Deutschland mit 200.000 und in der europäischen Union mit mehr als 1 Million Schlaganfällen pro Jahr mit stetig ansteigender Inzidenz (19).

Epidemiologie:

Nach den aktuellen Inzidenzraten erkranken weltweit mehr Männer an Schlaganfällen als Frauen (3 – 7/1000 Männer vs. 1.5 – 5/1000 Frauen) (27). Der Schlaganfall gehört aber zu den Erkrankungen mit einer deutlich altersabhängigen Inzidenz (Risiko bei Personen unter 50 Jahre: <1/1000, bei Personen über 80 Jahre auf 20/1000). Daher betreffen nahezu 75% aller Schlaganfälle Personen mit einem Alter von über 65 Jahren (2) und unter den Hochaltrigen kommt es zu einem deutlichen Überwiegen der Frauen unter den Schlaganfallpatienten (69 vs. 31%) (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen mit 74.6 Jahren um nahezu 6 lahre über dem von Männern (68.8 Jahre) (22). Frauen zeigen eine um

nahezu 10 Jahre höhere Lebenserwartung als Männer, und es versterben trotz der geringeren Inzidenz über die gesamte Lebensspanne 16% der Frauen aber nur 8% der Männer an einem Schlaganfall. Durch die zu erwartende zunehmende Überalterung vor allem der weiblichen Bevölkerung wird der Schlaganfall für Frauen in der Zukunft noch wesentlich an Bedeutung gewinnen.

Ätiologien:

Bezüglich der etablierten Ätiologien zerebraler Ischämien bestehen einige zum Teil erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede (siehe Abbildung 1). Den prognostisch und therapeutisch entscheidenden Punkt stellt hier die Tatsache dar, dass kardiale Embolien bei Frauen nahezu doppelt so häufig wie bei Männern die Ursache des Hirninfarktes darstellen. Dagegen kommen vor allem atherothrombotische, aber auch mikroangiopathisch bedingte Schlaganfälle bei Frauen insgesamt seltener vor als bei Männern (22). Diese Unterschiede beruhen auf entsprechenden geschlechtsspezifischen Abweichungen in der Verteilung von Risikofaktoren

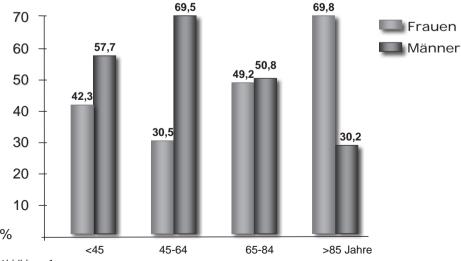


Abbildung 1: Geschlechterspezifische Altersverteilung zerebraler Ischämien (nach Arboix et al., 2001). n=2000

(siehe Tabelle 1). Nach verschiedenen Studien kommen bis auf den Diabetes mellitus im Grunde alle relevanten Risikofaktoren der Arteriosklerose bei Männern in höherer Frequenz vor als bei Frauen. Dagegen ist bei Frauen bei 30,8% der zerebralen Ischämien ein ursächliches Vorhofflimmern zu diagnostizieren, während dies bei nur 18,7% aller Männer der Fall ist (12).

Bezüglich des Vorhofflimmerns ist nicht nur die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern, sondern Frauen mit Vorhofflimmern zeigen auch ein nahezu doppelt so hohes jährliches Thrombembolierisiko wie Männer (3,5 vs. 1,8%) (7). Dies steht nicht nur mit dem erhöhten Alter der weiblichen Schlaganfallpatienten in Zusammenhang, sondern ist vermutlich auch auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der bindegewebigen Vorhoftextur zurückzuführen.

Besondere Schlaganfallätiologien bei Frauen

Mehr als 50% aller Frauen mit Schlaganfall unter 50 Jahren zeigen keinen der bekannten klassischen vaskulären Risiken (28). Dagegen stellt die mit einer Geschlechterdominanz von 3 – 4:1 bevorzugt bei Frauen vorliegende Migräne mit Aura einen sicher unabhängigen Risikofaktor für zerebrale Ischämien dar, der das relative Schlaganfallrisiko um bis zu 50% erhöht (16). Zusätzlich bestehende Risikofaktoren steigern das Risiko erheblich, wie z. B. Rauchen und

	Männer (n=22.268)	Frauen (n=22.546)
	Wallier (11–22.200)	riaucii (11–22.540)
Arterielle Hypertonie	32.8%	30.0%
Rauchen	28.3%	15.9%
Hyperlipoproteinämie	24.7%	23.4%
Diabetes mellitus	18.7%	20.1%
KHK	18.1%	15.3%
pAVK	3.3%	2.9%
Vorhofflimmern	18.7%	30.8%

Tabelle 1: Relative Häufigkeit verschiedener vaskulärer Risikofaktoren bei den beiden Geschlechtern (nach Holroyd-Leduc et al., 2000)

die Einnahme von Hormonpräparaten (4). Auch die Einnahme von Hormonen führt allein schon zu einer gewissen Erhöhung der Schlaganfallinzidenz, wobei hier das Risiko vor allem erst in der Kombination mit weiteren Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, Hypertonus) bis auf das 10fache zunimmt (29).

Ebenso finden sich für andere seltene Schlaganfallursachen wie die fibromuskuläre Dysplasie, Takayasu-Arteriitis oder Koagulopathien wie das Phopholipidantikörpersyndrom ebenfalls erhöhte Raten bei Frauen, so dass gerade bei jüngeren Frauen eine intensivierte Labordiagnostik bezüglich Vaskulitiden und Thrombophilie erfolgen sollte.

Symptomatik:

Nach einer französischen Untersuchung von Labiche et al., 2002 präsentieren ähnlich der Situation beim Myo-

kardinfarkt vermutlich mehr Frauen (18%) als Männer (9%) neben den klassischen Schlaganfallsymptomen wie Halbseitenlähmung oder Aphasie atypi-Symptome wie Verwirrtheit, Schmerzen oder Bewusstseinsstörungen, was allerdings in anderen Untersuchungen nicht durchgängig bestätigt werden konnte. Dies könnte erklären, warum Frauen aufgrund falsch interpretierter Befunde nach mehreren Studien signifikant später in der Klinik eintreffen als Männer. Auch die Versorgungszeiten in der Klinik selbst, wie z. B. die Latenz bis zur ersten Bildgebung sind bei Frauen nach einigen Studien länger als bei Männern. Dabei ist zur Einleitung spezifischer Therapiemaßnahmen wie der Thrombolyse eine möglichst rasche Versorgung notwendig.

Nach multiplen Untersuchungen erleiden Frauen insgesamt schwerere Schlaganfälle als Männer (22). Daran hat der höhere Anteil kardial-embolischer Ischämien bei Frauen mit den damit verbundenen größeren territorialen Infarkten sicherlich einen entscheidenden Anteil.

Prognose:

Die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall verläuft bei Frauen insgesamt ungünstiger als bei Männern. Das Risiko für einen höheren funktionellen Barthel-Score und damit eine Abhängigkeit ist ebenso erhöht (OR 3.1) wie das Risiko, noch nach einem Jahr in einer Pflegeeinrichtung versorgt zu werden (OR 6.3) (31). Dies betrifft nach aktuellen Untersuchungen die Unabhängigkeit im Alltag ebenso wie die motorische, sprachliche und kognitive Erholung (9).

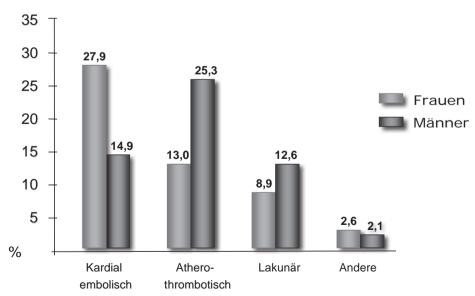


Abbildung 2: Verhältnis der ätiologischen Schlaganfall-Subgruppen im Vergleich der beiden Geschlechter (nach Roquer et al., 2003). n=1581

Schwere post-stroke Depressionen treten bei 10 – 27% aller Schlaganfall-patienten auf, wobei nach einigen Studien Frauen häufiger betroffen zu sein scheinen (14). Daneben sind bei Frauen höhere Raten an Demenzen infolge eines Schlaganfalls beschrieben (27).

Frauen zeigen mit Ausnahme der pulmonalen Infekte insgesamt eine höhere Komplikationsrate während der Akutbehandlung im Krankenhaus (37.2 vs. 30.2%) (3). Dies betrifft vor allem Rhythmusstörungen relevante Kreislaufstörungen. Die Krankenhausmortalität in der Akutphase nach einem Schlaganfall ist bei Frauen entsprechend höher als bei Männern (17.4 vs. 13.3%) (3). Während Frauen und Männer nach einem Schlaganfall etwa gleich häufig in stationäre Rehabilitationseinrichtungen verlegt wurden (Männer 12.8%, Frauen 12.2%), wurden 50.6% der Männer, aber nur 40.9% der Frauen direkt in die häusliche Umgebung entlassen (12).

Prophylaxe:

Sekundärprävention

Aufgrund des erhöhten Anteils kardioembolischer Infarkte bei Frauen und der hohen Effektivität einer oralen Antikoagulation (5), ist eine konsequente Marcumarisierung gerade bei weiblichen und älteren Patienten mit Vorhofflimmern geboten. Tatsächlich erhalten aber nach mehreren Studien allenfalls ein Drittel aller betroffenen Frauen im Alter von 65-74 Jahren und unter 20% aller Patientinnen älter als 75 Jahre eine suffiziente Antikoagulation. Dies hängt vermutlich mit der größeren Angst vor Blutungskomplikationen bei den im Durchschnitt älteren Frauen zusammen. Zwischenzeitlich allerdings konnte durch multiple Studien belegt werden, dass auch bei älteren Patienten >75 Jahre eine Antikoagulation mit einem Ziel-INR um 2 sicher durchzuführen ist und die Risikoreduktion für thrombembolische Komplikationen das Blutungsrisiko erheblich überwiegt sowie einer alleinigen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern weit überlegen ist (18).

Auf den viel diskutierten Punkt des Einflusses einer Hormonersatztherapie auf vaskuläre Ereignisse soll hier nur kurz

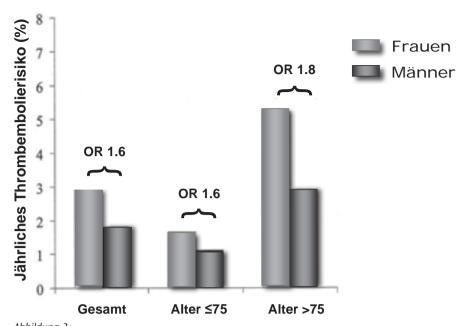


Abbildung 3: Jährliches Thrombembolierisiko für das Auftreten einer zerebralen Ischämie bei Vorhofflimmern in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht sowie Odds Ratio (OR) für das Auftreten eines Schlaganfalls in Abhängigkeit vom Geschlecht (nach Fang et al. 2005) n=13559.

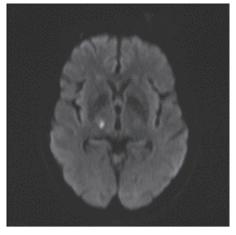
eingegangen werden. Nach verschiedenen grundlegenden Untersuchungen werden Östrogenen positive Effekte auf das Gerinnungssystem, auf den Serumlipidspiegel, die zerebrale Perfusion und möglicherweise auch neuroprotektive Effekte im Rahmen des akuten Schlaganfalls zugeschrieben (10). Zudem steigt die Schlaganfallinzidenz bei Frauen vor allem nach der Menopause erheblich an. Mehrere Substitutionsstudien, teils mit Östrogenen alleine oder auch einer Kombination von Östrogenen und Gestagenen konnten die daraus erwachsenen Erwartungen in der Primär- oder auch Sekundärprophylaxe zerebraler Ischämien allerdings nicht bestätigen. In einer großen Meta-Analyse relevanter Studien bei insgesamt mehr als 30.000 Patientinnen zeigte sich kein signifikanter Effekt auf das generelle kardiovaskuläre Risiko durch eine Hormonersatztherapie (17). Wird nur die teils sehr inhomogene und kleine Subgruppe der Schlaganfallpatienten betrachtet, so zeigt sich hier sogar ein negativer Effekt mit einem Anstieg der Schlaganfallereignisse in der behandelten Gruppe (OR 1.29), der vermutlich auf die prokoagulatorischen Wirkungen der Hormongaben zurückzuführen ist. Insgesamt muss damit von einer Hormonersatztherapie zur Prophylaxe zerebraler Ischämien abgeraten werden.

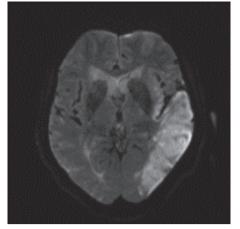
Primärprävention

Zur Primärprävention zerebraler Ischämien ist die Datenlage insgesamt deutlich unsicherer als bezüglich der Sekundärprophylaxe. Sicherlich stellt auch bei Frauen die arterielle Hypertonie den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktor dar. Ähnlich wie bei Männern zeigen altersabhängig bis zu 20% aller Frauen über 50 Jahre eine unbehandelte systolische Hypertonie (25). Eine Therapie des Blutdrucks in den Normbereich senkt bei Frauen und Männern das Risiko für eine zerebrale Ischämie in der Primärprophylaxe gleichermaßen um bis zu 40% (26).

Bezüglich der primärprophylaktischen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ließ sich in großen Studien an Männern kein Effekt auf das Schlaganfallrisiko nachweisen (PHS, 1989). Eine aktuelle Untersuchung an über 30.000 Frauen konnte allerdings eine gewisse relative Risikoreduktion (OR 0.81), insbesondere in der Gruppe der über 65-jährigen demonstrieren (21). Vorbehaltlich weiterer Studien profitieren Frauen demnach in höherem Lebensalter beim Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren möglicherweise von einer primärprophylaktischen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer zur Vermeidung

Fortbildung





Literatur beim Verfasser

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Marx Neurologie und Psychiatrie am Römischen Theater Holzhofstraße 5 55101 Mainz Tel. 06131-222344 Fax 06131-227939 E-Mail: marx@neurologie.klinik.

uni-mainz.de

В Α

Abbildung 4:

A – Typischer lakunären Stammganglieninfarktes rechts bei einem 72-jährigen Mann mit leichtgradiger sensomotorischer Hemiparese links.

B – Kardioembolischer Teilinfarkt der Ä. cerebri media links bei einer 81-jährigen Patientin mit Vorhofflimmern und hochgradiger sensomotorischer Hemiparese rechts sowie globaler Aphasie

Schlaganfallereignissen. Aufgrund der bereits oben beschriebenen erhöhten Thrombogenität des Vorhofflimmerns ist der Antikoagulation bei Frauen besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Lediglich bei Patientinnen unter 65 Jahren ohne weitere vaskuläre Risikofaktoren kann auf eine Antikoagulation zugunsten einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern verzichtet werden.

Während bei symptomatischen hochgradigen Stenosen der A. carotis interna sowohl Frauen als auch Männer von einer raschen Intervention nach Schlaganfall profitieren (ECST, 1998), zeigen sich erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Effektivität der Operation einer asymptomatische Carotis-Stenose in der Primärprophylaxe zerebraler Ischämien. Nach den Subgruppenanalysen in den beiden großen Studien zur Operation asymptomatischer Stenosen (ACAS, ACST, 1, 11) profitieren Frauen insgesamt nicht signifikant von der interventionellen Thera-

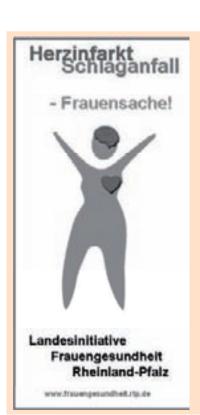
Zusammengefasst muss bei der Abwägung primär- und sekundärprophylaktischer Überlegungen die geschlechtsspezifische Verteilung der relevanten Risikofaktoren, insbesondere des Vorhofflimmerns, oder auch die unter-

pie, was vor allem an dem vergleichs-

weise geringen Ereignisrisiko in der Gruppe der nicht-operativ behandelten

Frauen liegt (23).

schiedliche Bedeutung einer interventionellen Behandlung asymptomatischer Stenosen stets berücksichtigt werden. Dabei sind besonders bei jüngeren Frauen die erwähnten speziellen Risikofaktoren zu beachten.



Ziel der Landesinitiative Frauengesundheit Rheinland-Pfalz ist es, geschlechtsspezifische

Nach aktuellen Erkenntnissen bestehen Unterschiede sowohl in der Prävention als auch der Symptomatik, Diagnostik und Therapie.

Aspekte bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen bekann-

ter zu machen.

Die Initiative, in der sich Kooperationspartnerinnen und -partner* aus dem Gesundheitsbereich zusammengeschlossen haben, richtet sich an Frauen und ihre Angehörigen sowie an die medizinische Fachöffentlichkeit.

Für Ärztinnen und Ärzte werden in dieser und den folgenden Ausgaben des rheinland-pfälzischen Ärzteblatts Fachartikel zu den Besonderheiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen erscheinen.

*Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Familie und Frauen • Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz • Klinikum der Stadt Ludwigshafen • Landesärztekammer Rheinland-Pfalz • LandesPsychotherapeutenKammer Rheinland-Pfalz • Landeszentrale für Gesundheitsförderung in Rheinland-Pfalz e.V. • Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz • Deutsche Herzstiftung e.V. • Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe • LAG der Selbsthilfekontaktstellen und Selbsthilfeunterstützung in Rheinland-Pfalz • AOK – Die Gesundheitskasse in Rheinland-Pfalz • BKK – Landesverband Rheinland-Pfalz und Saarland • IKK Südwest-Direkt VdAK/AEV – Landesvertretung Rheinland-Pfalz • Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

