

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Die Östrogenhypothese der Schizophrenie - Übersicht und aktueller Stand der Forschung

Maurer K, Häfner H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (1), 26-34

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



DIE ÖSTROGENHYPOTHESE DER SCHIZOPHRENIE – ÜBERSICHT UND AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG

K. Maurer, H. Häfner

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

The estrogen hypothesis of schizophrenia – overview and current state of research

Summary

Based on the observation of gender-specific age distributions – both for age at first admission and for age at onset –, the estrogen hypothesis has been formulated to explain the later onset of schizophrenia in women. It is assumed that estrogen has a protective effect on the onset of the psychosis by raising the vulnerability threshold. In the Mannheim first episode ABC-schizophrenia study (for age, begin and course), the distribution of the age at onset is unimodal in males, with a steep increase and high excess between age 15 and 24, followed by a steady and continuous decline thereafter. In contrary, females' age at onset distribution is bimodal, with a somewhat flatter early peak between 20 to 29 years. Thereafter, a second but lower peak in the age group 45 to 49 is demonstrated. The protective effect of estrogen is mostly marked in young women when estrogen levels are high. The second peak of the female age distribution is explained by the gradual loss of the protective effect during (pre-)menopause, when estrogen levels are reduced. Animal experiments dem-

onstrated that estradiol has neuroleptic-like effects, and that estradiol reduces the sensitivity of D_2 -receptors in the brain. Further findings have been presented as evidence for the estrogen hypothesis, but should be taken with some caution: schizophrenic women often have extremely low estradiol serum levels and disturbed menstrual cycles, and from this hypoestrogenism hypothesis follows, that females with reduced estradiol levels have an increased schizophrenia risk. Psychotic onset often starts in the low estrogen phase of the menstrual cycle. There are first attempts to explain the interplay of protective and risk factors like familial load or obstetric complications, which antagonize the estrogen effect. A practical consequence from the estrogen hypothesis is the successful use of estrogens in the treatment of schizophrenic women, either for the prevention or treatment of psychotic episodes, probably as adjuvants to neuroleptic medication, which can be understood as a strong prove of the hypothesis.

Keywords: schizophrenia, estrogen hypothesis

wenn die Östrogensekretion geringer wird, steigt das Erkrankungsrisiko wieder an. In Tierexperimenten konnte für Östradiol ein ähnlicher Wirkmechanismus wie für Neuroleptika nachgewiesen werden sowie eine die Sensitivität von D_2 -Rezeptoren im Gehirn reduzierende Wirkung. Weitere, jedoch weniger eindeutige Befunde geben Hinweise auf die Gültigkeit der Östrogenhypothese: z. B. Frauen mit Schizophrenie weisen oft extrem niedrige Östrogenspiegel (Hypoöstrogenismus) und einen gestörten Menstruationszyklus auf. Schizophrene Episoden beginnen häufig in der Niedrigöstrogenphase des Menstruationszyklus. In einem umfassenden Modell mehrerer Risiko- und protektiver Faktoren wurde die Schutzwirkung des Östrogens durch die Risikofaktoren familiäre Belastung oder Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen antagonisiert. Eine praktische Konsequenz aus der Östrogenhypothese, die auch als strenger Test ihrer Gültigkeit zu werten ist, stellt der Einsatz von Östrogen zur Behandlung schizophrener Frauen dar. Es wird diskutiert, Östrogen rückfallpräventiv oder neuroleptikaergänzend zur Akutbehandlung einzusetzen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (1): 26–34.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der Beobachtung geschlechtsspezifischer Altersverteilungen – sowohl des Alters bei Erstaufnahme als auch beim tatsächlichen Beginn der Schizophrenie – wurde die Östrogenhypothese formuliert, um den späteren Erkrankungsbeginn der Frauen zu erklären. Diese Hypothese postuliert einen protektiven Effekt des Östrogens, welches vor früher Symptomentwicklung durch Erhöhung der

Vulnerabilitätsschwelle schützt. In der Mannheimer ABC-Studie (age, begin, course) resultierte für Männer eine unimodale Altersverteilung mit steilem Anstieg und ausgeprägtem Exzeß zwischen 15–24 Jahren, danach eine stetige Reduktion des Erkrankungsrisikos. Im Gegensatz dazu ist die Verteilung der Frauen bimodal, mit flachem Gipfel zwischen 20–29 Jahren und einem zweiten, niedrigeren Gipfel zwischen 45–49 Jahren. Der Östrogeneffekt ist in der Gruppe junger Frauen am stärksten, da hier der Östrogenspiegel am höchsten ist. Ab der Prämenopause,

DIE ÖSTROGENHYPOTHESE DER SCHIZOPHRENIE

Die Östrogenhypothese der Schizophrenie besagt, daß das weibliche Sexualhormon Östrogen vor dem frühen Beginn einer schizophrenen Psychose schützt. Dieser protektive Faktor bleibt solange wirksam, bis sich die Östrogenkonzentration in der (Prä-)Menopause verringert, wodurch die protektive Wirkung des Hormons ebenfalls reduziert wird und nach der Menopause nicht mehr vorhanden ist. Ein Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und der

Dementia praecox wurde bereits im Jahre 1892 von Emil Kraepelin aufgrund seiner Aufzeichnungen zum endokrinologischen Status seiner Patienten angenommen [1]. 1909 beschrieb Kraepelin erstmalig den Geschlechtsunterschied im Erstaufnahmealter bei Schizophrenie [2], einen danach vielfach replizierten Befund. Hinweise auf endokrinologische Studien geben Kulkarni & Fink [3]. Ende der 80er Jahre erklärten mehrere Schizophrenieforscher den verzögerten Schizophreniebeginn der Frauen als Wirkung des Östrogens, welchem ein protektiver Effekt zugeschrieben wurde [4–7]. Die Östrogenhypothese fußt heute auf drei Forschungsansätzen: epidemiologischen Studien, molekularbiologischer, neurochemischer und endokrinologischer Grundlagenforschung einschließlich Forschungen am Tiermodell, und klinischen Studien [8]. Die Östrogenhypothese wurde nicht nur zur Erklärung des höheren Erkrankungsalters von Frauen mit Schizophrenie herangezogen, sondern auch zur Erklärung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von der Östrogenkonzentration während des Menstruationszyklus. Auch für die Erklärung erhöhter bzw. reduzierter Risiken für psychotische Episoden in Lebensphasen mit besonders niedrigem (nach der Geburt eines Kindes) bzw. erhöhtem Östrogenplasmaspiegel (während der Schwangerschaft oder in Zeiten der Einnahme der Pille) wird die Östrogenhypothese herangezogen, doch sind die Ergebnisse dieser Studien noch nicht abschließend bewertbar. In der Zwischenzeit ist die Forschung zur Östrogenhypothese bereits weiter fortgeschritten, so daß der Wirkmechanismus weitgehend verstanden wird und erste Studien die Nützlichkeit von Östrogengaben zur Unterstützung der Neuroleptikatherapie aufgezeigt haben. Erfolgreiche therapeutische Versuche, sowohl bei der Rückfallprävention als auch bei der Akutbehandlung, sind als valide Prüfungen der Hypothese zu werten.

DER GESCHLECHTSSPEZIFISCHE ERKRANKUNGSBEGINN

Unterschiede in den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten bilden die Grundlage für die Annahme, daß Östrogen die altersspezifische Verteilung des Schizophreniebeginns moduliert. Die Zunahme und spätere Abnahme des Östrogenspiegels im Lebenszyklus und die Annahme eines die Vulnerabilitätsschwelle modifizierenden Effekts des Östrogens erklärt den im Vergleich zu den Männern weniger ausgeprägten frühen Altersgipfel, den späten, schwächer ausgeprägten zweiten Gipfel der Frauen sowie deren insgesamt signifikant im Durchschnitt um mehrere Jahre verzögerten Erkrankungsbeginn [7, 8].

Das höhere Alter der wegen Dementia praecox aufgenommenen Frauen wurde vor beinahe 100 Jahren durch Emil Kraepelin beschrieben [2]. In früheren Studien zur Schizophrenie wurde das Alter bei Beginn der ersten stationären Aufnahme als hinreichender Indikator des Erkrankungsbeginns akzeptiert. Angermeyer & Kühn [9] präsentierten in einem Übersichtsartikel 53 Studien mit Angaben zur geschlechtsspezifischen Altersdifferenz bei Ersthospitalisation, von welchen nur fünf das höhere Erstaufnahmealter der Frauen nicht zu bestätigen vermochten. Im Durchschnitt lag das Erkrankungsalter der Frauen vier bis fünf Jahre über dem der Männer. Häfner bezeichnet diesen häufig replizierten und weitgehend über Zeit und Kulturen stabilen Befund [10, 11] als „hallmark of the disorder“ [12]. Kommt er jedoch nicht zustande, so sind entweder Selektionseffekte bei der Stichprobengewinnung dafür verantwortlich oder ein reduzierter Altersrange führt (z. B. bei Anwendung der DSM-III-Kriterien) in Kombination mit geringen Fallzahlen dazu, daß der Altersunterschied statistisch nicht mehr signifikant wird.

In der Mannheimer ABC-Schizophreniestudie lag das Studieneinschlußalter zwischen 12 und 59 Jahren bei erster Klinikaufnahme. Somit waren auch sog. Spätschizophrenien mit einem Erstaufnahmealter über 40 Jahre – aber auch mit wahrem Erkrankungsalter über 40 – ausreichend berücksichtigt. Ähnliche geschlechtsspezifische Altersverteilungen wie an unserer Mannheimer Stichprobe werden auch von anderen Autoren wie z. B. Castle [13] oder Lindamer et al. [14] mitgeteilt, wobei die Frauen in letztgenannter Studie einen etwas niedrigeren Exzeß um 20 bis 30 Jahre und einen ausgeprägteren Gipfel um das Menopausealter aufweisen. Das Erkrankungsalter der Männer wurde mit 30,1 Jahren angegeben, das der Frauen mit 38,7, wobei Frauen einen signifikant erhöhten Anteil (37,8 %) über 45 Jahre im Vergleich zu den Männern (16,4 %) zeigten. Ein stark ausgeprägter zweiter Gipfel konnte auch mittels dänischer Fallregisterdaten demonstriert werden [15].

Die Übersicht von Angermeyer & Kühn [9] umfaßt neben den Studien zum Ersthospitalisationsalter 36 weitere Studien mit Informationen zum geschlechtsspezifischen Alter bei Symptombeginn: Außer bei drei Ausnahmen wurde ein früherer Symptombeginn der Männer berichtet. In 14 Arbeiten unterschiedlicher methodischer Qualität wurde auch die Zeit von Symptombeginn bis zur Erstaufnahme mitgeteilt. Hierbei waren die Befunde nicht ganz so eindeutig wie beim Erkrankungsbeginn, doch 10 dieser 14 Studien bestätigten einen vergleichbaren mittleren Zeitabstand der Geschlechter, jeweils bei zwei Studien waren die Zeitdifferenzen bei den Männern bzw. bei den Frauen größer.

Lindelius [16] und Lewine [17] erbrachten als erste den Nachweis, daß der geschlechtsspezifische Altersunterschied auch für die Erstmanifestation psychotischer Symptome gilt. Häfner et al. [18] untersuch-

ten die Entwicklung der Schizophrenie anhand mehrerer Meilensteine der Krankheitsentwicklung, wie z. B. den Beginn erster unspezifischer Symptome, den Beginn des ersten psychotischen Symptoms, des Symptommaximums der ersten Episode, und schließlich des Zeitpunkts der ersten Klinikaufnahme. Unabhängig davon, welche Definition des Beginns zugrundegelegt wurde, es resultierte ein beinahe konstanter und statistisch signifikanter Altersunterschied von 3 bis 4 Jahren mit höherem Erkrankungsalter der Frauen. Leider konnte dieser Befund in einer aktuellen Arbeit von Cohen et al. [19] nicht repliziert werden: Der Geschlechtsunterschied bei Beginn der psychotischen Symptome wurde zwar gefunden, jedoch nicht derjenige für das erste unspezifische Symptom. Frauen berichteten fast doppelt so lange Prodromalphasen wie die Männer. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu unserem Befund weitgehend konstanter mittlerer Zeitabschnitte für Männer und Frauen zwischen den Meilensteinen der Schizophrenieentwicklung, obwohl auch die kanadischen Forscher unser „Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS, [20])“ für die Operationalisierung des Beginns verwendeten.

Die Angaben der Jahresinzidenzraten und des Lebenszeitriskos der Schizophrenie für Männer und Frauen variieren beträchtlich. Mehrere Autoren [11, 21] diskutierten die methodischen Fallstricke, welche das Überwiegen vor allem junger Männer und die Unterrepräsentation weiblicher Spätschizophrenien in den untersuchten Stichproben erklären. Häufig ist dafür die Einschränkung des Altersranges bei den Einschlusskriterien verantwortlich, aber auch kulturspezifische Selektionseffekte in der Inanspruchnahme psychiatrischer Versorgung. Neuere, methodisch besser angelegte Studien weisen konvergierende Lebenszeitprävalenzen für Männer und Frauen

auf [22]. Basierend auf den Daten der Mannheimer ABC-Studie sowie auf den dänischen Fallregisterdaten [15, 23] wurde die kumulative Inzidenz über den Altersbereich 12 bis 59 Jahre für auf 5 Jahre zusammengefaßte Altersgruppen für das Jahr der stationären Erstaufnahme berechnet. Bis zum Alter 30–35 Jahre konsumieren die Männer ihr Erkrankungsrisiko früher als die Frauen, danach holen die Frauen auf und erreichen fast dieselbe Lebenszeitrates von 13/100.000. Häfner et al. [23] schlossen aus diesem Befund eine eindeutig erhöhte Konsumptionsrate des Lebenszeitriskos für Männer im frühen Erwachsenenalter, wohingegen Frauen denselben Wert erst in der zweiten Lebenshälfte erreichen, und daß das Geschlecht tatsächlich für die beschleunigte Krankheitsentwicklung der Männer und die Verzögerung der Krankheitsmanifestation bei den Frauen verantwortlich ist.

Der Zusammenhang von protektivem Effekt des Östrogens, geschlechtsspezifischer Vulnerabilitätsschwelle, Erkrankungsrisiko und -schwere wird von Häfner et al. [8] anhand eines Modells dargestellt. Dieses geht von einer stabilen Vulnerabilitätsschwelle der Männer aus, für die Frauen wird eine in Abhängigkeit vom alterstypischen Östrogenplasmaspiegel variierende Schwelle angenommen. Es wird weiter angenommen, daß die Stärke der Disposition für die Erkrankung bzw. höhere Suszeptibilität die Wahrscheinlichkeit des Erkrankungsbeginns erhöht. Aus diesem Grunde werden in der jüngeren Gruppe mehr schwere Erkrankungen erwartet. Bei jungen Frauen wird aufgrund der Östrogenwirkung die Vulnerabilitätsschwelle erhöht, und dadurch wird auch bei einigen der schweren Fälle der Erkrankungsbeginn verzögert oder sogar unterdrückt – jedoch nur bis zu dem Zeitpunkt, wo der Östrogenschutz verlorengeht und die Vulnerabilitätsschwelle wieder abgesenkt wird.

Aus diesem Modell folgen mehrere Hypothesen:

1. Wenn aufgrund des Östrogeneffekts bei Frauen der Erkrankungsbeginn verzögert wird, muß der Anteil mit spätem Beginn (d. h. late onset schizophrenias > 40 Jahre) bei Frauen erhöht sein.
2. Bei Männern ist wegen des fehlenden Östrogenschutzes zu erwarten, daß schwere Schizophrenien eher im frühen Erwachsenenalter auftreten, und mit zunehmendem Lebensalter die Schizophrenie seltener und weniger schwer wird.
3. Bei Frauen wird aufgrund des Östrogenschutzes erwartet, daß auch ein gewisser Anteil schwerer Erkrankungen nicht bereits im frühen Erwachsenenalter beginnt, sondern so lange hinausgezögert wird, bis die Östrogenproduktion nachläßt. Deshalb wird im Vergleich junger zu älteren Patientinnen kein Unterschied der Symptomschwere erwartet oder sogar ein Anstieg mit zunehmendem Alter. Im Vergleich männlicher mit weiblichen Spätschizophrenien wird ein höheres durchschnittliches Symptommiveau der Frauen postuliert.

Diese Hypothesen ließen sich aufgrund unserer Mannheimer Daten bestätigen.

1. In der jungen Teilgruppe unter 21 Jahren beim ersten psychotischen Symptom überwiegen männliche Patienten mit 57 %, bei den Spätschizophrenien die Frauen mit 73 %. Das male:female ratio ist 0,38 und das Odds Ratio dieser Gruppe beträgt im Vergleich zum Rest 2,64 ($p < 0,05$).
2. Die mittleren Symptomcores der jungen Männer waren höher als in der älteren männlichen Teilgruppe. Diese Unterschiede sind signifikant für den CATEGO Subscore DAH (delusional and hallucinatory syndromes), den unspezifischen neurotischen Subscore NSN sowie für den CATEGO-Gesamtscore, und sie weisen für weitere Symptommaße in dieselbe Richtung.

3. Für keines der Symptommaße erreichte die Differenz der Scores der jungen vs. der alten Frauen statistische Signifikanz. Nur für die Negativsymptomatik kam ein Trend für höhere Symptomschwere in der Gruppe der Spätschizophrenen zustande. Beim Symptomvergleich älterer Männer und älterer Frauen gilt: für den DAH-Score positiver Symptomatik, den CATEGO-Gesamtscore und ebenfalls für den SANS-Score kamen hypothesenkonform höhere Durchschnittswerte in der weiblichen Teilgruppe zustande.

Lindamer et al. [24] untersuchten ebenfalls die Frage geschlechtspezifischer klinischer Symptommuster bei älteren Patienten mit Schizophrenie. Deren Hypothesen wurden aus dem Subtypen-Modell nach Castle et al. [25] und einer früheren Arbeit von Arnold et al. [26] abgeleitet: Danach haben Frauen ein höheres Erkrankungsalter als Männer, einen besseren Response auf Neuroleptika, mehr affektive Symptome primär depressiver Prägung, mehr schwere positive oder paranoide Symptome und weniger negative Symptome im Vergleich zu schizophrenen Männern. Sie berichten in Übereinstimmung mit ihren Hypothesen einen signifikanten Geschlechtsunterschied positiver Symptome und mehr depressive Symptome. Für Negativsymptomatik und für das Gesamtmaß der BPRS-Symptomatik resultierten jedoch keine Geschlechtsunterschiede. Es gab auch keinen signifikanten Alterseffekt. Frauen mit frühem Beginn hatten ähnliche Symptomscores wie Männer mit frühem Beginn, jedoch doppelt so hohe wie Frauen mit spätem Beginn. Aus dem Blickwinkel unserer Hypothesen zum Östrogeneffekt kann Lindamers Studie [24] diese nicht bestätigen. Der einzige Alterseffekt kommt durch Verbesserung der Negativsymptomatik mit zunehmendem Alter der Frauen zustande, was der postulierten Symptomverschlechterung widerspricht, und für die Männer ließ sich keine Symptomverbesserung im höheren Lebensalter aufzeigen.

Schließlich wurde durch Salokangas geprüft, ob der reduzierte Östrogeneffekt während der Menopause bei Frauen durch Zunahme der Neuroleptikadosis kompensiert wird [27]. Bei männlichen Patienten sollte ein solcher Effekt nicht auftreten. Für die gesamte Stichprobe der 1.097 nach DSM-III-R diagnostizierten schizophrenen Patienten sowie für die Teilgruppe mit Erkrankungsbeginn über 25 Jahre war dieser Zusammenhang nicht vorhanden. Lediglich in der Teilgruppe mit frühem Beginn unter 25 Jahre stimmen die Dosisänderungen mit der postulierten Änderung überein: Bei den Männern kommt es zu einer starken Reduktion der benötigten Dosis ab 35–44 Jahren zum Entlassungszeitpunkt (und nach 38–47 Jahren zum Follow-up), wohingegen bei den Frauen die Dosiszunahme kontinuierlich bis zum Alter von 64 Jahren anhält. Ein ähnliches Ergebnis wurde bereits im Jahre 1983 von M. Seeman berichtet [28]: In der untersuchten Gesamtgruppe gab es keine Geschlechtsunterschiede der mittleren neuroleptischen Dosis, doch jüngere Frauen im Alter zwischen 20 und 39 Jahren hatten geringere Dosen an Erhaltungsmedikation über die dreijährige Studiendauer, ab einem Alter von 40 Jahren benötigen sie allerdings höhere Dosen als die Männer. Es soll an dieser Stelle jedoch auf weitere geschlechtsspezifische Faktoren hingewiesen werden, wie z. B. subjektive Symptomwahrnehmung, Compliance, Inanspruchnahmeverhalten etc., welche ebenfalls eine erhöhte neuroleptische Dosis erklären können.

EMPIRISCHE EVIDENZ AUS TIEREXPERIMENTEN

Die kurzfristige Gabe von 17- β -Östradiol erzeugt neuroleptikaähnliche Effekte auf dopamininduziertes Verhalten, auf die Prolaktinplasmakonzentration und den Dopaminumsatz

im Striatum erwachsener Tiere [29, 30]. Östradiol verstärkt die neuroleptischen Wirkungen und führt auch zu einer Erhöhung der D₂-Rezeptordichte [31–33]. Östrogen [6] hat einen frühen strukturellen Effekt auf die Entwicklung des weiblichen Gehirns, und von der Pubertät an wird der funktionelle Östrogeneffekt aktiv.

Durch Gattaz et al. [34] wurde die auf der epidemiologischen Ebene entwickelte Hypothese an den klassischen Paradigmata dopamininduzierten Verhaltens im Tierversuch geprüft. An je einer Gruppe neugeborener und erwachsener weiblicher Ratten wurde nach Ovariectomie eine mehrwöchige Behandlung mit Östradiol (17- β -E₂) durchgeführt. Diese Gruppe wurde mit je einer Gruppe scheinovarektomierter Ratten, die Placebo erhalten hatten und damit physiologische Östrogenspiegel aufwiesen, und je einer dritten Gruppe verglichen. Die neugeborenen Tiere dieser dritten Gruppe wurden ovariectomiert und placebobehandelt, d. h. weitgehend östrogenfrei gehalten, während die erwachsenen Ratten nach Ovariectomie nur ein Viertel der in der Indexgruppe gegebenen Dosis von Östradiol erhalten hatten. Die Testergebnisse zeigten bei der Apomorphinstimulation eine signifikante Verminderung dopaminergem Verhaltensweisen (orale Stereotypen, Sitzverhalten, Putzen) bei neugeborenen und gleichgerichteten, aber schwächere Effekte bei den erwachsenen Tieren. Neben der Stützung der Hypothese, die chronische Östradiolwirkung vermöge das dopaminstimulierte Verhalten zu reduzieren, schien sie auch die Wirkung eines antagonistischen Dopaminrezeptorliganden – Haloperidol (Katalepsie) – bei neugeborenen und andeutungsweise auch bei erwachsenen Tieren abzuschwächen. Beim Versuch der Aufklärung des zugrundeliegenden neurohormonalen Mechanismus fanden Häfner et al. [35] bei der striatalen Bindung am *post mortem* aufbereiteten Gehirn keinen Unterschied in der Anzahl der Bin-

dungsstellen zwischen den östrogen-behandelten Tieren und den beiden Vergleichsgruppen. Dagegen war die Dissoziationskonstante für den D_2 -Liganden Sulpirid bei den östrogen-behandelten neugeborenen Tieren signifikant erhöht, was auf eine deutlich niedrigere Affinität der D_2 -Rezeptoren gegenüber diesem Dopamin-antagonisten schließen ließ. Aus diesen Ergebnissen läßt sich vorsichtig folgern, daß eine langfristige Östrogenbehandlung zu einer Verminderung der Sensitivität der D_2 -Rezeptoren im Gehirn führen kann. Zwischenzeitlich wurde gezeigt, daß Östrogen dieselben funktionalen Effekte nicht nur auf D_2 -Rezeptoren hat, sondern auch auf Serotonin- und Glutamatrezeptoren, sowohl auf neurochemischer als auch auf molekularer Ebene [36, 37].

EVIDENZ AUS KLINISCHEN STUDIEN

Symptomschwere in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus

Ausgehend von der Annahme, Östrogene wirkten wie endogene Neuroleptika, sollte in den Niedrigöstrogenphasen des Menstruationszyklus die Symptomschwere zunehmen. Diese Hypothese wurde für sechs verschiedene Symptomgruppen über zwei Menstruationszyklen hinweg von Hallonquist et al. [38] getestet. Es resultierten signifikant erhöhte Globalwerte der Symptom Check List (SCL) in der Niedrigöstrogenphase, doch trifft dieser Befund für die Psychotizismus-Skala nicht zu. Die Schwäche dieser Studie besteht in der extrem geringen Fallzahl, denn die Datenbasis von nur fünf Personen reicht nicht aus, um die Effekte von hohem vs. niedrigem Östrogen-niveau auf die Symptomschwere angemessen zu prüfen.

Bei 32 in der Studie von Riecher-Rössler [39] eingeschlossenen Frau-

en mit Schizophrenie wurde geprüft, ob schizophrene Symptome mit den Veränderungen des Östrogenplasma-spiegels während des Menstruations-zyklus variieren. Die Korrelationen der Östrogenkonzentration und der Symptom-scores lagen für sämtliche Symptom-maße in der erwarteten Richtung. Die Korrelationen für den BPRS-Gesamtscore, einen paranoid-depressiven Score und einen Befindlichkeits-score [40] waren negativ. Die positive Korrelation für die Nurses Observation Scale (NOSIE) [41] ist durch die inverse Skalierung des Instruments zu erklären. Außer für den Depressionsscore waren sämtliche Korrelationen statistisch signifikant. In einer weiteren Studie wurde dasselbe Design zur Prüfung der Assoziation von Symptom-schwere und Östrogenspiegel bei 29 altersgematchten Kontrollprobandinnen angewandt, die wegen einer anderen psychischen Erkrankung in die Klinik kamen. 24 litten an einer (Major) Depression [42]. Mit Ausnahme des NOSIE-Scores lagen die Korrelationen des Östrogenspiegels mit der Symptom-schwere im Bereich um Null. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, daß eine leichte Minderung der schizophrenen und unspezifischen Symptomatik mit Anstieg des Östrogens erfolgt, dem jedoch keine deutliche antidepressive Wirkung zukommt.

Konsequenzen aus diesen Studien sind Vorschläge zur Behandlung: Man solle versuchen, die neuroleptische Dosis bei Frauen entsprechend der Änderung der Östrogensekretion während des Zyklus zu variieren, d. h. eine höhere Dosis in Niedrigöstrogenphasen zu verabreichen, und in Hochöstrogenphasen entsprechend zu reduzieren, was jedoch aus Gründen der Praktikabilität wenig Aussicht auf Erfolg haben dürfte. Eine andere Konsequenz wäre die Gabe von Östrogenpräparaten begleitend (Substitution) ab der (Prä-)Menopause, um schizophren erkrankte Frauen vor Rückfällen zu schützen.

Schizophrenierisiko während der Schwangerschaft und nach der Geburt

Es ist möglich, aus der Östrogen-hypothese weitere Subhypothesen abzuleiten, die für spezifische Phasen mit erhöhtem bzw. reduziertem Östrogenniveau gelten, wie z. B. die Lebensphasen vor Beginn der Pubertät und um die Menopause als Phasen reduzierten Östrogenniveaus, oder Schwangerschaften und Zeiten mit oralen Kontrazeptiva als Phasen erhöhter Östrogenwerte, in denen sowohl der Beginn der Schizophrenie als auch psychotische Rückfälle seltener auftreten sollten. In Niedrig-östrogenphasen des Lebenszyklus, in denen der protektive Effekt des Östrogens reduziert ist oder fehlt, müßten die Raten der Frauen gegenüber jenen der Männer erhöht sein, was z. B. während und nach der Menopause der Fall ist. Während der Schwangerschaft, einer Zeit mit hohem Östrogenspiegel, verbessern sich chronische Psychosen [43]. Andererseits kommt es nach der Geburt zu einer sehr schnellen Reduktion des Östrogenspiegels und zu einer starken Zunahme von Psychosen [44, 45]. Ein signifikanter Anteil der Frauen erfährt während der Postpartum-Phase Symptomexazerbationen [46]. Doch die meisten Studien zur Symptomatik im Anschluß an die Geburt berichten ein hohes Risiko für affektive Symptome und ein geringes Risiko für Schizophrenie. In einer frühen Studie [47] zeigten sich überhaupt keine Unterschiede im Schizophrenieverlauf über 5 Jahre bei Frauen ($n = 67$), die in dieser Zeit ein Kind bekommen hatten, und derselben Anzahl Frauen ohne Geburt im selben Zeitraum. Jedoch war diese Studie in einer Zeit durchgeführt worden, bevor diagnostische Kriterien als Basis einer validen Diagnostik verfügbar waren, so daß diese Studie der Replikation bedarf. Der Vergleich von Patientinnen mit Schizophrenie und Depression nach der Entbindung zeigt 23,5 % Rückfälle bei Schizophrenie und 48,7 % bei affektiven oder zykloiden Psychosen [48].

Nach Unterteilung der Gruppe mit Schizophrenie entsprechend einer weiten und einer restriktiven Schizophrenie-Definition, kam es unter engen Diagnosebedingungen in 24 % der Patientinnen zum Rückfall im Vergleich zu 36 % unter der weiten Diagnose. Dieses Ergebnis weist in dieselbe Richtung wie das einer Studie mit 45 Frauen mit Schizophrenie auf einer Mutter-Kind-Station [49]: 43 % der nach dem weiten ICD-10-Schizophreniekonzept definierten Gruppe erlitten einen akuten Rückfall im Anschluß an die Entbindung, in der aufgrund der Feighner-Kriterien eng definierten Schizophreniegruppe kam es jedoch zu keinen Rückfällen. Aus diesem Ergebnis folgt, daß wahrscheinlich die schwereren Fälle von Schizophrenie nicht durch die mit der Geburt eines Kindes verbundenen Änderungen des Östrogenspiegels beeinflußt werden.

Des weiteren wurde die Hypothese geprüft, ob bei Frauen ein früherer Beginn der Östrogensekretion mit einem späteren Erkrankungsbeginn assoziiert ist [50]. Die Autorinnen fanden eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Pubertätsalter und dem Alter bei Schizophreniebeginn für Frauen, jedoch nicht für Männer. Dieser Befund bestätigt, daß die frühere Verfügbarkeit von Östrogen im Leben einer Frau einen Schutz vor der Entwicklung einer Schizophrenie darstellt. Dies trifft allerdings nur dann zu, wenn keine Familiarität vorliegt (s. unten).

Hypoöstrogenismus: Sekundäreffekt neuroleptischer Behandlung oder primärer Effekt der Schizophrenie?

In der Arbeit zum Zusammenhang von Östradiolniveau und Symptom-schwere beschreiben Riecher-Rössler et al. [39] das grundlegende Problem der Identifikation einer hinreichend großen Anzahl schizophrener Frauen mit normalem Menstruationszyklus. Nur 18 ihrer 32 Patientinnen hatten überhaupt einen Ovulationszyklus, und selbst bei diesen war die Östra-

diolproduktion stark reduziert. Nur vier Frauen erreichten Östrogenspiegel über dem unteren Schwellenwert für die postovulatorische Phase (etwa 550 pmol/l), und keine der Frauen lag im oberen Normbereich.

Es ist bekannt, daß klassische Neuroleptika die Prolaktin- und Östrogensekretion beeinflussen. Deshalb könnte Hypoöstrogenismus ein sekundärer Effekt der antipsychotischen Behandlung sein, mit der Folge menstrueller Störungen, verringerter Fertilität, Galaktorrhoe und sexueller Dysfunktion [51]. Deshalb wurde die Frage gestellt, ob Hypoöstrogenismus eine sekundäre Folge der neuroleptischen Behandlung darstellt oder ob es sich um ein Merkmal handelt, welches unabhängig von negativen Behandlungseffekten besteht [52]. Es wurden zwei Subgruppen schizophrener Frauen verglichen. Die erste wurde mit konventionellen Neuroleptika behandelt, die andere mit zweierlei (atypischen) Antipsychotika. Es resultierten signifikante Unterschiede der Prolaktinniveaus, wobei die Clozapin- und die Olanzapin-Gruppe innerhalb des Normbereichs blieben. Für klassische Neuroleptika jedoch wurde die Norm überschritten. Die als vorläufig präsentierten Ergebnisse von 57 Frauen mit erster stationärer Aufnahme vor Neuroleptikaverabreichung sprechen für Hypoöstrogenismus [53], denn nur bei 9,5 % der Frauen wurde während der Studie die obere Östradiol-Blutkonzentration von 100 pg/ml erreicht. 73 % der Frauen erfüllten strenge Kriterien für Hypoöstrogenismus.

ANWENDUNG VON ÖSTROGEN IN DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER PATIENTEN

Der zuverlässige Befund, daß Östrogen einen protektiven Faktor mit Einfluß auf den Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns darstellt, dem ein modulierender Effekt auf die Krankheits-

schwere zukommt, legt nahe, dieses theoretische Wissen auch in Handlungsstrategien umzusetzen und die Effizienz von Östrogen in der Behandlung bzw. der Unterstützung der Behandlung, sowohl bei der Symptomreduktion als auch der Prävention, zu prüfen.

Kulkarni et al. [54] führten einen vorläufigen klinischen Versuch zur Prüfung der Hypothese durch, daß Östrogen psychotische Symptome der Schizophrenie reduziert. Elf akut psychotische Frauen erhielten 0,02 mg Östradiol über acht Wochen ergänzend zur neuroleptischen Behandlung. Die Wirkung auf die Symptomatik wurde durch einen Vergleich mit sieben Frauen bestimmt, die zu Beginn des Versuchs einen entsprechenden Symptomstatus aufwiesen, jedoch nur dieselbe neuroleptische Standardbehandlung erhielten. Die ergänzend mit Östradiol behandelte Gruppe erholte sich schneller von ihren Symptomen, doch nach acht Wochen wiesen beide Gruppen eine ähnliche Verringerung der Symptomatik auf. Dieses Ergebnis spricht für den antipsychotischen Effekt des Östradiols. Die Autoren schlagen als Erklärung vor, daß Östrogene die Reaktionsbereitschaft auf Neuroleptika erhöhen und dabei möglicherweise wie ein Katalysator wirken, doch ist diese Interpretation noch spekulativ.

In einer weiteren Studie informierte dieselbe australische Forschergruppe [55] über den erfolgreichen Einsatz von Östrogenpflastern zur Reduktion psychotischer Symptome bei Frauen. In einer Doppelblindstudie wurden drei Gruppen verglichen, eine mit einer hohen Östrogendosis, eine mit einer geringeren Östrogendosis und eine dritte mit Placebo. Der Versuch dauerte 28 Tage. Sämtliche Frauen erhielten auch eine antipsychotische Standardmedikation. Die Besserung unter Östrogenadjuvans begann nach vier bis fünf Tagen, und die Frauen mit höherer Dosis wiesen nach 28 Tagen eine signifikant stärkere Symptomreduktion auf. Eine kurze Pilot-

studie mit schizophrenen Männern konnte ebenfalls signifikante Wirkungen des Östradiols belegen. Kulkarni schlägt vor, bei prämenstruellen Frauen, die früher an einer Schizophrenie erkrankt waren, dieselbe Strategie unter präventivem Gesichtspunkt anzuwenden.

ALTERNATIVEN ZUR BZW. MODIFIKATIONEN DER ÖSTROGENHYPOTHESE

Die Östrogenhypothese wurde indirekt aus der überwältigenden Fülle konsistenter Beobachtungen zum höheren Erkrankungsalter der Frauen abgeleitet. Es handelt sich um eine sparsame Hypothese, die keine Zusatzannahmen benötigt, und sie wird zur Erklärung einer Reihe weiterer Phänomene herangezogen, wie z. B. das reduzierte bzw. erhöhte Erkrankungsrisiko während bzw. nach der Schwangerschaft. Allerdings sind die Ergebnisse hierfür nicht so eindeutig.

Es existieren jedoch einige, die Gültigkeit der Östrogenhypothese modifizierende Befunde bzw. konkurrierende Hypothesen, welche das geschlechtsspezifische Erkrankungsalter nicht als Effekt des weiblichen Geschlechtshormons, sondern durch andere Faktoren zu erklären versuchen. Die Östrogenhypothese wird z. B. durch den Befund des verschwindenden geschlechtsspezifischen Altersunterschieds im Erkrankungsbeginn bei familiärer Belastung [56, 57] modifiziert, denn aus diesem Ergebnis läßt sich eine umfassendere Hypothese entwickeln, welche das Zusammenspiel von Risikofaktoren und protektiven Faktoren erklären kann. Eine weitere konkurrierende Hypothese geht zurück auf Castle et al. [58], welche einen männlichen, früh beginnenden „neurodevelopmental“ Subtyp einem weiblichen Subtyp mit spätem Beginn gegenüberstellen. Schließlich wurde von

Pinable et al. [59] die Hypothese formuliert, daß das höhere weibliche Erkrankungsalter nicht von den Östrogenen abhängt, sondern durch einen anderen hormonalen Mechanismus der hypothalamisch-gonadalen Achse. Dies wird mit der Beobachtung vergleichbarer Altersverteilungen sporadischer Schizophrenien bei Frauen und bei Männern mit Klinefelter-Syndrom (mit XXY-Chromosom) begründet, da diese keine Östradiolvariation aufweisen, jedoch zwei X-Chromosomen.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aus der großen Zahl epidemiologischer Studien läßt sich schließen, daß die Schizophrenie bei Frauen später als bei Männern beginnt. Vermeidet man Einschränkungen bei der Definition der Schizophrenie, insbesondere künstliche Altergrenzen für den Beginn, so haben Männer und Frauen vergleichbare Lebenszeitriskiken für die Erkrankung. Jedoch ist das Risiko nicht gleich über die Altersgruppen hinweg verteilt. Junge Männer haben ein höheres Erkrankungsrisiko verglichen mit jungen Frauen, und erst ab der Menopause erfahren die Frauen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Diese geschlechtsspezifischen Verteilungen des Erkrankungsbeginns sind mit Hilfe der Östrogenhypothese erklärbar, wobei dem Östrogen eine protektive, das Erkrankungsalter erhöhende Wirkung zukommt. Es gibt eine Reihe von Indikatoren, welche für diese Hypothese sprechen: Gibt man im Tierexperiment Substanzen, welche die Wirkung des Dopamin verstärken oder abschwächen, so zeigen die Versuchstiere Verhaltensauffälligkeiten, die durch Östrogen abgeschwächt werden. So reduziert Östradiol nach Apomorphinstimulation dopaminerge Verhaltensweisen, aber auch die kataleptische Wirkung von

Haloperidol wird abgeschwächt. Weitere klinische Beobachtungen stimmen mit der Östrogenhypothese überein. Bei Frauen mit Schizophrenie variiert die Symptomschwere negativ mit dem Östrogenspiegel während des Menstruationszyklus. In Lebensphasen mit erhöhtem Östrogenspiegel wie der Schwangerschaft ist das Schizophrenierisiko reduziert, in Phasen verringerter Östrogenproduktion, wie z. B. nach der Geburt eines Kindes oder während und nach der Menopause, ist es erhöht. Der bei schizophrenen Frauen häufige Hypoöstrogenismus stützt insofern die Östrogenhypothese, da Östrogen nur dann vor dem frühen Beginn der Schizophrenie schützen kann, wenn es in hinreichender Konzentration vorhanden ist.

Eine praktische Konsequenz aus der Östrogenhypothese ist der Einsatz von Östrogenpräparaten als Ergänzung zur neuroleptischen Standardtherapie oder zur postmenopausalen Schizophrenieprävention. Die Änderung der neuroleptischen Dosis in Abhängigkeit vom Östrogenniveau während des Zyklus ist jedoch wegen der häufig erforderlichen Messungen des Östrogenspiegels nicht praktikabel. Es wurde auch die Östrogengabe nach der Geburt vorgeschlagen, da es sich auch hier um eine Phase mit reduziertem Östrogenniveau handelt.

Schließlich existiert eine konkurrierende Hypothese, welche den Geschlechtsunterschied im Erkrankungsalter nicht als Östrogeneffekt interpretiert, sondern auf geschlechtsspezifische Subtypen mit frühem Beginn bei den Männern und spätem Beginn bei den Frauen zurückführt, wobei bei den Männern gehäuft eine Entwicklungsstörung des Gehirns vermutet wird. Jedoch konnte zumindest für unsere Mannheimer ABC-Stichprobe, aber auch in einer weiteren Studie [14], in welcher direkt aus der „neurodevelopmental“-Hypothese mehrere Teilhypothesen abgeleitet wurden, wenig Bestätigendes für

diesen Erklärungsansatz gefunden werden. Eine finnische Studie [27], welche die aus der Östrogenhypothese abgeleitete Annahme einer kompensatorischen Erhöhung der Neuroleptikadosis bei Frauen ab der Menopause prüfte, konnte eine solche Dosissteigerung nur für Frauen mit frühem Erkrankungsbeginn nachweisen. Bei Frauen mit Erkrankungsalter über 25 Jahre nahm die mittlere Neuroleptikadosis wie bei den Männern ab dem 45. Lebensjahr ab. In weiteren Studien [45, 46] war das erhöhte Rückfallrisiko nach der Geburt nur für Frauen mit einer weiten Schizophreniediagnose nachweisbar. Schließlich scheint der protektive Effekt des Östrogens bei Verwandten ersten Grades mit Schizophrenie abzunehmen, so daß ein Zusammenspiel protektiver Faktoren und Risikofaktoren anzunehmen ist, wobei die Risikofaktoren familiäre Belastung und Geburtskomplikationen den Östrogeneffekt möglicherweise aufheben [56, 57]. Hier haben wir – zwar nicht umfassend, sondern auf zwei Risikofaktoren begrenzt – begonnen, ein umfassenderes Modell zu entwickeln, welches Risiko- und protektive Faktoren zu integrieren gestattet.

Insgesamt kann aufgrund der Fülle empirischer Befunde die Östrogenhypothese als weitgehend gesichert betrachtet werden. Eine Vielzahl von Aussagen zum Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom Östrogenniveau ist in Übereinstimmung mit den empirischen Befunden. Nun sollten die Bemühungen verstärkt werden, die erkannten Zusammenhänge von Östrogen und Schizophrenierisiko in praktische therapeutische und präventive Handlungsanweisungen umzusetzen.

Literatur:

- Kraepelin E. Psychiatrie. Vol. 3. Leipzig, Barth, 1892.
- Kraepelin E. Psychiatrie. Vol. 1–4. Leipzig, Barth, 1909–1915.
- Kulkarni J, Fink G. Hormones and psychosis. In: Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J (eds). Women and schizophrenia. Cambridge University Press, Cambridge, 2000; 51–66.
- Loranger AW. Sex differences in age at onset of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 157–61.
- Lewine R. Gender and Schizophrenia. In: MT Tsuang, JC Simpson (eds). Handbook of Schizophrenia. Elsevier, Amsterdam, 1988; 379–97.
- Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull 1990; 16: 185–94.
- Häfner H. Epidemiology of Schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds). Search for the Causes of Schizophrenia. Springer, Berlin – Heidelberg – New York, 1987; 47–74.
- Häfner H, an der Heiden W, Behrens St, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia Schizophr Bull 1998; 24: 99–113.
- Angermeyer MC, Kühn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia. An overview. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1988; 237: 351–64.
- Hambrecht M, Maurer K, Häfner H, Sartorius N. 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 1992; 242: 6–12.
- Hambrecht M, Maurer K. Gender bias in epidemiological studies on schizophrenia. In: Ferrero FP, Haynal AE, Sartorius N (eds). Schizophrenia and affective psychoses. Nosology in contemporary psychiatry. John Libbey CIC, Roma – Milano – London, 1992; 251–8.
- Häfner H. Gender differences in first-episode schizophrenia. In: Frank E (ed). Gender and its effect on psychopathology. American Psychopathological Association Series. Washington, American Psychiatric Press, Washington, 2000; 187–228.
- Castle DJ. Gender and age at onset in schizophrenia. In: Howard R, Rabins PV, Castle D (eds). Late Onset Schizophrenia. Wrightson Biomedical, Hampshire, 1999; 147–64.
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV. Gender, estrogen, and schizophrenia. Psychopharm Bull 1997; 33: 221–8.
- Häfner H, Riecher A, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Strömgen E. Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen. Fortschr Neurologie Psychiatrie 1991; 59: 343–60.
- Lindelius R. A study of schizophrenia: a clinical, prognostic and family investigation. Acta Psychiatr Scand 1970; 216: 1–125.
- Lewine R. Sex differences in age of symptom onset and first hospitalization in schizophrenia. Am J Orthopsychiatry 1980; 50: 316–22.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, an der Heiden W, Riecher-Rössler A, Nowotny B. 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, 1995; 43–66.
- Cohen RZ, Gotowiec A, Seeman MV. Duration of pretreatment phases in schizophrenia: women and men. Can J Psychiatry 2000; 45: 544–7.
- Häfner H, Riecher-Rössler A, Fätkenheuer B, Maurer K, Meissner S, Löffler W. Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS); Translation: G. Patton. Im Selbstverlag, Mannheim, 1992.
- Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. Can J Psychiatry 1997; 42: 139–51.
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestation, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. Psychol Med 1992; Monograph Supplement 20.
- Häfner H, an der Heiden W, Hambrecht M, Riecher-Rössler A, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B. Ein Kapitel systematischer Schizophrenieforschung – Die Suche nach kausalen Erklärungen für den Geschlechtsunterschied im Erkrankungsalter. Der Nervenarzt 1993; 64: 706–16.
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999; 60: 61–71.
- Castle DJ, Sham PC, Murray RM. Differences in age at onset in males and females with schizophrenia. Schizophr Res 1998; 33: 179–83.
- Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, Fisher KR, Moberg PJ, Gibney MR, Gur RC, Blackwell P, Trojanowski JQ. Prospective clinicopathologic studies of schizophrenia: accrual and assessment of patients. Am J Psychiatry 1995; 152: 731–7.
- Salokangas RKR. Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the oestrogen hypothesis. Schizophr Res 1995; 16: 7–16.
- Seeman MV. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. Compr Psychiatry 1983; 24: 125–8.
- Labrie F, Beaulieu M, Caron M, Raymond V. The adenohipophyseal dopamine receptors, specificity and modulation of its activity by estradiol. In: Robin C, Hunter M (eds). International Symposium on Prolactin. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978; 121–36.
- Raymond V, Beaulieu M, Labrie F, Boissier JR. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level of prolactin release. Science 1978; 200: 1173–5.
- Fields JZ, Gordon JH. Estrogen inhibits the dopaminergic supersensitivity induced by neuroleptics. Life Sci 1982; 30: 229–34.

32. DiPaolo T, Falardeau P. Modulation of brain and pituitary dopamine receptors by estrogens and prolactin. *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry* 1985; 9: 473–80.
33. Hruska RE. Elevation of striatal dopamine receptors by estrogen: dose and time studies. *J Neurochem* 1986; 47: 1908–15.
34. Gattaz WF, Behrens St, DeVry J, Häfner H. Östradiol hemmt Dopamin-vermittelte Verhaltensweisen bei Ratten – ein Tiermodell zur Überprüfung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Schizophrenie. *Fortschr Neurologie Psychiatrie* 1992; 60: 8–16.
35. Häfner H, Behrens St, de Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior. Implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38: 125–34.
36. Sumner BEH, Fink G. Oestradiol-17 β in its positive feedback mode significantly increases 5-HT_{2A} receptor density in the frontal, cingulate and piriform cortex of the female rat. *J Physiol* 1995; 483: 52.
37. Wooley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dentritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* 1994; 14: 7680–7.
38. Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 207–9.
39. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994; 20: 203–14.
40. von Zerssen D, Koeller DM. Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSH-Si) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München) Manuale. Weinheim, Beltz, 1976.
41. Honigfeld G, Gillis RD, Klett CJ. NOSIE: Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation. In: Guy W (ed). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, Rockville MD, 1976; 265–73.
42. Riecher-Rössler A, Häfner H, Dütsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, van Göllick-Bailer M, Löffler W. Further evidence for a specific role in estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1994; 36: 492–5.
43. Chang SS, Renshaw DC. Psychosis and pregnancy. *Comprehensive Therapy* 1986; 12: 36–41.
44. Nott PN. Psychiatric illness following childbirth in Southampton: a case register study. *Psychol Med* 1982; 12: 557–61.
45. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662–73.
46. Trixler M, Gati A, Tenyi T. Risks associated with childbearing in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belgica* 1995; 95: 159–62.
47. Yarden PE, Max DM, Eisenbach Z. The effect of childbirth on the prognosis of married schizophrenic women. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 491–9.
48. McNeill TF. A prospective study of postpartum psychoses. 1. Clinical characteristics of the current postpartum episodes. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 205–16.
49. Davies A, McIvor RJ, Kumar RC. Impact of childbirth on a series of schizophrenic mothers: a comment on the possible influence of oestrogen on schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 16: 25–31.
50. Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopola L. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1059–64.
51. Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 3): 10–5.
52. Bergemann N, Mundt Chr, Resch F, Parzer P, Nagl I, Eller A, Runnebaum B. On the hypoestrogen hypothesis in female schizophrenia: preliminary results. *Schizophr Res* 1996; 18: 158.
53. Bergemann N. Östrogene und psychiatrische Erkrankungen bei Frauen. *Psycho* 2000; 26: 549–57.
54. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996; 20: 247–52.
55. Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Burger H. Estrogen – a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 137–44.
56. Albus M, Maier W. Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 18: 51–7.
57. Könecke R, Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W. Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre-natal and peri-natal complications antagonize the protective effect of estrogen in women. *Schizophr Res* 2000; 44: 81–93.
58. Castle DJ, Sham P, Wessely S, Murray RM. The subtyping of schizophrenia in men and women: A latent class analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 41–51.
59. Pinable F, Gorwood P, Ades J. The impact of oestradiol on ages at onset in schizophrenia reevaluated through Klinefelter syndrome. *Schizophr Res* 1997; 23: 269–70.

Danksagung:

Diese Arbeit ist in dem seit 1987 durch die DFG geförderten Projekt „ABC Schizophreniestudie“ (Leitung: Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. H. Häfner) entstanden.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)