

Ines-Maria Schonauer
Dr. med.

Hypoöstrogenämie bei schizophren erkrankten Frauen

Geboren am 2.5.1970 in Wien
Examen am 12.5.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Mundt

In den zurückliegenden Jahrzehnten kam demjenigen Forschungszweig im psychoneuroendokrinen Bereich vermehrt Aufmerksamkeit zu, der sich der Rolle von Östrogen bei der Schizophrenie widmet. Im Rahmen von tierexperimentellen Untersuchungen konnten zahlreiche Effekte von Östrogen auf Strukturen des Gehirns und neuromodulatorische Funktionen der Neurotransmittersysteme nachgewiesen werden. Östrogen scheint auf die für die Schizophrenie als relevant vermuteten Transmittersysteme wie dem glutamatergen, dem serotonergen und dem dopaminergen modulatorische Effekte entfalten zu können. Klinische Beobachtungen finden sich bei dem Phänomen der geschlechtsbezogenen unterschiedlichen Ausprägung der Schizophrenie. Bei Frauen zeigt sich ein früher Erkrankungsgipfel um das 25. Lebensjahr und ein späterer nach dem 40. Lebensjahr, welcher bei den Männern nicht besteht. Mit zunehmendem Alter gleicht sich das kumulative Erkrankungsrisiko der Geschlechter wieder aus. Zur Erklärung der epidemiologischen Geschlechtsunterschiede wurde die Östrogenhypothese der Schizophrenie formuliert. Sie beinhaltet, dass Östrogen auf die schizophrene Symptomatik einen protektiven und mitigierenden Einfluss entfalten und die Vulnerabilitätsschwelle erhöhen kann. Für die Östrogenhypothese sprechen auf klinischer Ebene Beobachtungen, die auf einen relativen Östrogenmangel bei schizophren erkrankten Frauen hinweisen mit einer Exazerbation der Symptomatik perimenstruell, also zu Zeiten von physiologischerweise abfallenden oder niedrigeren Östrogenserumspiegeln.

Vor diesem Hintergrund wurde auch die vorliegende Studie konzipiert, um den modulatorischen Einfluss der Menstruation auf den Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei einer größeren Stichprobe schizophrene erkrankter Patientinnen zu erfassen und um das Ausmaß eines Östrogenmangels bei schizophren erkrankten Frauen zu bestimmen.

Im Rahmen dieser Studie konnten wir zeigen, dass regelmäßig menstruierende Patientinnen mit schizophrenen Psychosen innerhalb der perimenstruellen Phase gegenüber dem übrigen Zyklusverlauf signifikant häufiger hospitalisiert werden anhand einer Stichprobe von insgesamt n=285 Patientinnen (Stichprobe 1: n=115; Stichprobe 2: n=170). Neben verschiedenen anderen Erklärungsmöglichkeiten erscheint uns eine mit der Östrogenhypothese der Schizophrenie kongruente Erklärung plausibel. Während des Perimenstruums sind die Östrogenwerte im Vergleich zu den folgenden Wochen relativ niedrig. Unter Voraussetzung dieses zyklisch bedingten Verlustes des protektiven Effektes von Östrogen könnte eine Dekompensation der Psychose mit konsekutiver stationärer Aufnahme zum Perimenstruum u.a. auf die relativ erniedrigten Östrogenwerte zurückzuführen sein. Eine Abgrenzung gegenüber dem PMS erscheint aufgrund der Heterogenität dieses Syndroms allerdings schwer.

Im zweiten Teil der Untersuchung erfassten wir den Östrogenstatus von n= 75 schizophren erkrankten Patientinnen im Zyklusverlauf. Wir konnten zeigen, dass 57,3 % tatsächlich unter einer Hypoöstrogenämie (Östradiolwerte < 30 pg/ml während der Follikelphase und

Östradiolwerte < 100 pg/ml während der Ovulationsphase) litten mit einer geringen Fluktuation der Östrogenwerte über die Zeit hinweg. Über mögliche Ursachen eines Östrogenmangels bleibt weiterhin zu diskutieren. Die Östrogenausschüttung wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert, wobei die pulsatile Gn-RH-Ausschüttung eine Schlüsselposition im Kreislauf innehat. Die Sekretion des Gn-RH ist durch zahlreiche Faktoren beeinflussbar, Opiate, Dopamin und Kortisol können inhibierend wirken. Die Neurotransmitterkreisläufe sind komplex in der Regulation und eine eindeutige Zuordnung einer Störung ist kaum möglich. Am Plausibelsten scheint es infolgedessen, für die Hypoöstrogenämie eine multifaktorielle Genese anzunehmen. Im Zusammenhang der Resultate neuerer Studien kann man allerdings vermuten, dass der neuroleptisch induzierten Hyperprolaktinämie bislang ein zu großes Gewicht beigemessen wurde. Neben weiteren Faktoren mögen ein gestörtes gonadales Achsensystem, eine sensiblere Reaktion auf stressinduzierte Kortisolausschüttung und hippocampale Volumenreduktionen eine Rolle spielen. Eine mögliche therapeutische Konsequenz der Hypoöstrogenämie und der potentiellen Beeinflussbarkeit der schizophrenen Symptomatik durch Östrogen ist die Hormon-Substitution als Adjuvans zur Neuroleptikatherapie, auch in der Hoffnung auf Einsparung an Neuroleptika und Reduktion deren langfristiger Nebenwirkungen. Einige Arbeitsgruppen konnten erste erfolgreiche Untersuchungen hierzu vorlegen, während bei anderen Studien kein Effekt auf die Entwicklung der Psychopathologie gezeigt werden konnte. Da die neuromodulatorische Wirkung von Östrogen jedoch in Abhängigkeit von der Zeit, von der gewählten Dosis, von der oralen oder transdermalen Verabreichung und von der Auswahl der Östrogenkomponenten eintritt, sind kontroverse Ergebnisse nicht überraschend. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet erscheinen insofern wünschenswert.