

# Vrouwen, schizofrenie en oestrogeen; neurobiologische hypothesen en interventiestudies

M.A.M. BOERMA, J.C. VAN DER STEL, TH. VAN AMELSVOORT, D.H.  
LINSZEN, L. DE HAAN

**ACHTERGROND** Sekseverschillen spelen een rol bij het ontstaan en het beloop van schizofrenie. Oestrogenen zijn mogelijk een beschermende factor bij het ontstaan van bepaalde vormen van schizofrenie.

**DOEL** Bespreken van neurobiologische hypothesen omtrent de rol van oestrogeen bij het ontstaan en beloop van schizofrenie.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed, handboeken en referenties met als zoektermen 'oestrogen', 'schizophrenia', 'gender', 'epigenetics', 'psychosis', 'women' en 'brain', zonder beperking van tijdsperiode.

**RESULTATEN** Uit beeldvormend onderzoek, dieronderzoek en interventiestudies komen verschillende effecten van oestrogeen naar voren op het gebied van morfologische aspecten van het brein, interactie met neurotransmitters en neuroprotectie.

**CONCLUSIE** Oestrogeen is een belangrijke schakel in een complex van factoren dat het ontstaan en beloop van sekseverschillen bij schizofrenie beïnvloedt. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een specifiek werkingsmechanisme dat een mogelijk beschermend effect van oestrogeen bij schizofrenie verklaart.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 235-244]

**TREFWOORDEN** epigenetica, gender, oestrogeen, psychose, schizofrenie

Bij vrouwen met schizofrenie stelt men betrekkelijk vaak ten onrechte een andere diagnose. Wanen en hallucinaties worden dan gezien in het kader van een persoonlijkheidsstoornis, depressie, bipolaire stoornis of een posttraumatische stressstoornis (McGlashan & Bardensten 1990). De diagnose schizofrenie stelt men dan niet omdat er, naar de mening van de diagnosticus, onvoldoende sprake is van negatieve symptomen of van een ernstige verslechtering van het algemeen functioneren. Het beloop van schizofrenie is bij vrouwen vaak anders dan bij mannen (Castle e.a. 1995; Häfner e.a. 1993).

De expressie van schizofrenie hangt samen met een complexe multifactorieel bepaalde neuro-ontwikkelingsstoornis (De Haan & Bakker 2004). Sekseverschillen bij schizofrenie worden ook multifactorieel bepaald; het is aannemelijk dat geslachtshormonen hierin in een belangrijke rol spelen. Een vaak gesuggereerde hypothese stelt dat vrouwen door oestrogeen beschermd worden tegen een vroeg begin en ernstig beloop van de ziekte. Volgens deze hypothese heeft oestrogeen een zodanig effect op de rijping van het brein dat de kwetsbaarheid voor deze ziekte wordt verlaagd

en een eerste schizofrene psychose wordt uitgesteld. Na de puberteit zouden de hogere oestrogenspiegels tijdens de vruchtbare levensfase het risico op schizofrenie en een ernstig beloop daarvan verlagen. Daarentegen zou na de menopauze de kwetsbaarheid toenemen door de dalende oestrogenspiegels; daardoor kan zich bij vrouwen die tot dan toe werden beschermd, laat ontstane schizofrenie ontwikkelen (Lindamer e.a. 1997; 1999).

In dit artikel geven wij een beknopt antwoord op de vragen: welke sekseverschillen zijn er bij schizofrenie en wat zijn de fysiologische effecten van oestrogeen? Verder beschrijven wij de neurobiologische hypothesen betreffende de rol van oestrogeen bij schizofrenie en ten slotte bespreken we uitkomsten van interventiestudies met oestrogeen.

## METHODE

Wij verrichtten een literatuuronderzoek in PubMed met verschillende combinaties van de zoekwoorden: 'brain', 'epigenetics', 'gender', 'heredity', 'women', 'psychosis', 'oestrogen/estrogen' en 'schizophrenia'. Dit leverde meer dan 10.000 artikelen op, waarvan wij voornamelijk de ruim 1000 overzichtsartikelen hebben geraadpleegd. Wij maakten een selectie op hoofdonderwerp vanuit de titels en van de overblijvende 750 artikelen selecteerden wij op basis van relevantie van de samenvatting er 290. Daarnaast onderzochten wij referenties van de gevonden artikelen en resultaten van een doorlopende zoekvraag op PubMed met de genoemde zoekwoorden. Bovendien bestudeerden wij nog artikelen op aanraden van collega's.

Hieruit kozen wij uiteindelijk 60 artikelen, op basis van oorspronkelijke bevinding of heldere en zorgvuldige samenvatting van voorgaand onderzoek.

## RESULTATEN

### Sekseverschillen bij schizofrenie

**Epidemiologie** In een meta-analyse vonden Aleman e.a. (2003) een hogere incidentie van schi-

zofrenie bij mannen dan bij vrouwen (ongeveer 1,4:1), maar zij merken daarbij op dat dit beeld vertekend kan zijn door het niet-herkennen van de diagnose bij vrouwen. Zij concluderen dat het mannelijk geslacht een grote risicofactor is voor een ernstiger en derhalve makkelijker herkenbare vorm van schizofrenie. Maric e.a. (2003) en Navarro e.a. (1996) toonden aan dat positieve symptomen vaker voorkomen bij vrouwen in de algemene bevolking, maar dat de striktere diagnose schizofrenie vaker wordt gesteld bij mannen.

Of schizofrenie vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen blijft vooralsnog controversieel, maar vast staat wel dat er een aantal verschillen bestaat in de uiting van schizofrenie bij vrouwen, vergeleken met mannen. Allereerst is de leeftijd ten tijde van een eerste psychose bij vrouwen gemiddeld 3-4 jaar hoger dan bij mannen (Häfner e.a. 1993). Naast een latere start is er ook een tweede, kleinere, incidentiepiek bij vrouwen in de perimenopauzale fase (Grigoriadis & Seeman 2002; Seeman 2004). Verder zijn er verschillen in de symptomen: vrouwen hebben vaker affectieve en positieve symptomen dan mannen. Mannen hebben vaker en ernstiger negatieve symptomen (Peters & De Haan 2001). Bij vrouwen met schizofrenie is er vaker sprake van een familiale belasting (Castle e.a. 1995), terwijl mannen frequenter obstetrische complicaties in de voorgeschiedenis hebben (McGlashan & Bardensten 1990). Vrouwelijke patiënten functioneren premorbide en sociaal meestal beter dan mannen met schizofrenie (Goldstein e.a. 1998; Lindamer e.a. 1997).

**Cognitieve functie** Vrouwen met schizofrenie blijken minder last te hebben van cognitieve functiestoornissen dan mannelijke patiënten (Seeman 2004). Uit onderzoek van Scholten e.a. (2005) blijkt dat, alhoewel alle patiënten minder goed presteerden dan de controlegroep, de mannelijke patiënten duidelijk veel minder goed emoties herkenden dan de vrouwelijke patiënten. Verder bleek dat vrouwelijke controlepersonen en patiënten het beter deden op emotioneel-verbale taken dan respectievelijk de mannelijke. Op

een ruimtelijk-inzichttaak verschilden mannelijke patiënten wel van controlepersonen, maar vrouwelijke patiënten niet (Scholten e.a. 2007). Fiszdon e.a. (2003) onderzochten mannelijke en vrouwelijke patiënten met een test voor verbaal geheugen, die zij 5 maal afnamen met een interval van 3 maanden. Niet alleen presteerden de vrouwen beter dan de mannen, maar de vrouwelijke patiënten vertoonden ook een groter leereffect dan de mannelijke patiënten. Silverstein e.a. (1998) en Green (1996) beschrijven dat het verbaal geheugen een belangrijke voorspeller is van het functioneren.

### Structuur van het brein

In het algemeen zijn er seksespecifieke verschillen in de structuur van het brein: mannen hebben een groter hersenvolume dan vrouwen, terwijl vrouwen meer grijze dan witte stof hebben. Bij vrouwen zijn er meer windingen, waardoor het totale oppervlak toeneemt. Verder is er bij mannen (meer) lateralisatie van het brein (Usall i Rodié 2002). Uit MRI-studies is gebleken dat schizofrenie gepaard gaat met kleinere volumes van bepaalde hersengebieden. Deze kleinere volumes zijn al aanwezig aan het begin van de ziekte bij patiënten die nog niet eerder met neuroleptica behandeld werden en correleren met het niveau van cognitief functioneren (Klumpers & Nagtegaal 2007). Deze afwijkingen, waarbij een verdere afname van grijze stof optreedt, zijn progressief van aard (Van Haren e.a. 2003).

Volumeverschillen bij schizofrenie zijn met name gevonden bij de ventrikels, de temporaalkwab, de thalamus en de amygdala (Rapoport e.a. 2005). Aangezien de hersenen van mannen en vrouwen verschillen in vorm en tempo van ontwikkeling, en de hersenafwijkingen bij schizofrenie het gevolg zijn van een ontwikkelingsstoornis, lijken sekseverschillen in deze afwijkingen aannemelijk. De resultaten uit onderzoek hiernaar zijn echter niet eenduidig. In het algemeen lijken mannelijke patiënten gelijksoortige structurele hersenafwijkingen te hebben als vrouwelijke

patiënten, maar de ernst van de afwijkingen bij mannen is groter (Nopoulos e.a. 1997). In hoeverre dit ook met de ernst van de ziekte samenhangt, is nog niet duidelijk.

### Oestrogenen, fysiologische effecten en neurobiologische hypothesen

**Algemeen** Oestrogenen zijn een groep steroïden die functioneren als primair vrouwelijk geslachtshormoon. De biosynthese van dit hormoon vindt voornamelijk plaats in de ovaria, het corpus luteum en de placenta, maar ook in extragonadale plaatsen door het hele lichaam van vrouwen én mannen. Die extragonadale plaatsen zijn te vinden in mesenchymale cellen van vetweefsel en huid, osteoblasten, mogelijk ook in vaatweefsel en op een aantal plaatsen in de hersenen, waaronder gebieden in de hypothalamus, de hippocampus en de amygdala (Mukai e.a. 2006). De totale hoeveelheid oestrogeen die daar gevormd wordt, kan klein zijn, maar de concentraties op lokaal weefselniveau zijn waarschijnlijk hoog en biologisch effectief (Simpson e.a. 1999).

De drie natuurlijk voorkomende oestrogenen zijn oestradiol, oestriol en oestron. Oestradiol heeft in de premenopauze de hoogste spiegels en heeft een drie keer zo sterke werking als oestron, dat na de menopauze de belangrijkste vorm van oestrogeen is. Oestriol wordt geproduceerd door de placenta, in de zwangerschap. Bij bloedonderzoek worden plasmaspiegels vastgesteld van  $17\text{-}\beta\text{-oestradiol}$  die fluctueren tijdens de menstruatiecyclus, met een topspiegel bij de ovulatie en een dalspiegel bij de menstruatie (Rosen & Cedars 2004).

Oestrogenen induceren cellulaire veranderingen middels verschillende mechanismen. Het klassieke mechanisme van oestrogeenactie verloopt doordat oestrogenen de cel in diffunderen en zich binden aan de oestrogeenreceptor die op de nucleus is gelokaliseerd. Dit leidt uiteindelijk tot een toe- of afname van mRNA en de daarmee samenhangende eiwitproductie, met de bijbehorende fysiologische respons. Dit klassieke of genomische mechanisme duurt een aantal uren.

Er is echter ook een sneller, niet-genomisch mechanisme. Dit verloopt via oestrogenreceptoren die in of aan het plasmamembraan zitten, of via eiwitten die niet specifiek oestrogenreceptoren zijn, maar die wel een cellulaire respons kunnen geven bij binding aan een oestrogeen.

**Neuroprotectieve effecten** De invloed van oestrogeen op het brein is velerlei: oestrogeen moduleert de bloed-hersenbarrière, veroorzaakt een toename van de bloedstroom in de hersenen en vergroot de glucose- en zuurstoftoevoer naar de neuronen. Voorts heeft het effecten op gliacellen en stimuleert het de groei van dendriten en de synaptogenese. Ook reguleert oestrogeen de membraankanalen voor de elektrolyten en verhoogt het de prikkelgevoeligheid. Ten slotte interacteert oestrogeen met verscheidene neurotransmitters en moduleert het de signaaltransductie in de neuronen (McEwen & Alves 1999).

Uit dierexperimenten en celonderzoek is men de laatste decennia veel te weten gekomen over de neuroprotectieve mechanismen van oestrogenen (Manthey & Behl 2006). Via de genomische weg beïnvloedt oestrogeen de expressie van genen die zorgen voor de transcriptie van neurotrofe factoren en receptoren. Uit onderzoek (Amantea e.a. 2005) blijkt dat oestrogenen een toename van verschillende neurotrofe factoren teweegbrengen, zoals *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF) en insulineachtige groeifactor (IGF-1). Deze stoffen hebben een positief effect op neuronale differentiatie, synaptische plasticiteit, neuro-endocriene regulatie en neuroprotectie. Ook remt oestrogeen de geprogrammeerde celdood, door effect op pro- en anti-apoptotische genen (Behl e.a. 2002). De niet-genomische weg, waarbij oestrogeen een snel, kortdurend effect kan hebben, wordt gemedieerd door *second messengers* (Rønnekleiv e.a. 2007). Ook blijkt oestrogeen een anti-inflammatoire werking te hebben. Daarnaast werkt oestrogeen als antioxidant en vermindert daarmee de potentieel schadelijke effecten van oxidatieve stress (Amantea e.a. 2005).

**Oestrogeen en dopamine** Dierexperimenten en preklinische studies geven aanwijzingen voor verschillende effecten van oestrogeen op dopaminerge neuronen en receptoren op korte en lange termijn.

In de eerste plaats zijn er aanwijzingen dat oestrogeen van invloed is op het behoud van dopamineneuronen en -receptoren. Dit blijkt onder andere uit een studie van Bossé en DiPaolo (1996), die het effect van oestrogeen op dopaminereceptoren in de hersenen van ratten onderzochten. Na ovariëctomie nam het aantal receptoren af, maar na suppletie van oestrogeen bleek de receptor-dichtheid zich gedeeltelijk te herstellen. Leranth e.a. (2000) deden postmortaal hersenonderzoek bij primaten die kort of langer tevoren een ovariëctomie hadden ondergaan, al dan niet met een korte of lange periode van oestrogeensuppletie na de ovariëctomie. Zij stelden vast dat bij een langer durende depletie van oestrogeen steeds meer dopaminerge neuronen afsterven. Een langer durende oestrogeensuppletie bleek hiertegen te beschermen. Craig e.a. (2004) vergeleken twee groepen postmenopauzale vrouwen met elkaar, waarvan een groep oestrogeensuppletie therapie had gekregen en de andere groep niet. Door meting van groeihormoonspiegels na toediening van apomorfine (deze respons wordt gemedieerd door het dopaminesysteem) vonden zij in de oestrogeensuppletiegroep een grotere dopaminerge respons dan bij de oestrogeennaïeve, niet eerder met oestrogenen behandelde groep. Dit verschil in respons komt voort uit het feit dat oestrogeensuppletie bijdraagt aan het behoud van dopamineneuronen, die verloren gaan bij langdurige depletie, zoals bij de oestrogeennaïeve groep het geval was.

In de tweede plaats lijkt oestrogeen een licht antidopaminerge werking te hebben. Aanwijzingen hiervoor werden gevonden in verscheidene diergedragexperimenten. Bédard e.a. (1982) beschreven dat oestrogeen het effect van apomorfine op het gedrag verlaagt en in het brein van ratten een werking heeft die lijkt op die van een zwak antipsychoticum. Häfner e.a. (1991) onderzochten

het effect van oestrogensuppletie bij ratten die ovariëctomie hadden ondergaan. Zij vergeleken het effect van oestrogensuppletie op de werking van haloperidol bij neonatale en volwassen ratten. Oestrogeen bleek het effect van haloperidol te versterken en dit effect was groter bij neonatale dan bij volwassen ratten. Door vervolgens in het ratenbrein postmortaal de striatale binding van een dopamineantagonist te onderzoeken, werd duidelijk dat de  $D_2$ -receptoraffiniteit bij de neonatale ratten groter was dan bij de volwassen ratten. De auteurs concludeerden hieruit niet alleen dat het effect van oestrogeen op  $D_2$ -receptoren sterker is voordat de rijping van het brein is voltooid, maar suggereerden bovendien dat langdurige aanwezigheid van oestrogeen een afname van de  $D_2$ -receptorgevoeligheid in het brein teweegbrengt.

Verder komen uit onderzoek aanwijzingen dat enzymen zoals catechol-O-methyltransferase (COMT) een rol spelen bij de interactie tussen oestrogeen en dopamine (Harrison & Turnbridge 2008; Martorell e.a. 2008). De expressie van COMT, dat dopamine afbreekt, wordt gereguleerd door oestrogeen.

Samenvattend: oestrogeen lijkt dopaminerge neuronen te beschermen tegen afsterven en tegelijkertijd op de langere termijn de dopaminerge responsiviteit te verlagen. Bovendien blijkt uit dieronderzoek dat oestrogeen een licht antidopaminerge werking heeft. Daarnaast heeft oestrogeen invloed op de afbraak van dopamine via enzymen zoals COMT.

*Oestrogeen en cognitie* In de algemene populatie is er een sekseverschil in de prestatie op cognitieve taken: zo hebben vrouwen sterkere verbale vaardigheden en perceptievaardigheden en zijn mannen juist beter in ruimtelijk inzicht en mathematisch redeneren (Halpern 2000). Bij gezonde vrouwen leiden de hormoonschommelingen van de menstruele cyclus tot variaties in cognitieve vaardigheden. Hampson (1990) constateerde een cyclische variatie in de prestatie op ruimtelijk inzicht en op verbale taken. Rosen-

berg en Park (2002) vonden wel een cyclisch verschil op verbale taken, maar niet op ruimtelijk inzicht. Gordon en Lee (1993) vonden geen verschillen in cognitief functioneren gedurende de menstruatiecycclus. Sherwin (1994) stelde vast dat oestrogeen een positieve invloed heeft op verbale taken en een negatieve invloed op ruimtelijk-inzichttaken. Maki en Resnick (2001) beschreven in een overzichtsartikel van beeldvormend onderzoek een met de menstruele cyclus samenhangende verandering van het activatiepatroon van de hersenen bij de uitvoering van verschillende cognitieve taken.

In een recent overzichtsartikel concludeerden Craig en Murphy (2007) dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat oestrogeen het cognitief functioneren moduleert. Meer specifiek beschrijven zij dat in een fase met een hoge oestrogeenconcentratie hersengebieden die samenhangen met de uitvoering van bepaalde neuropsychologische taken een grotere activiteit vertonen (bij functioneel MRI-onderzoek). Bovendien beschrijven zij een positronemissietomografie (PET)-studie waaruit blijkt dat bij onderdrukking van oestrogeenproductie een significante afname van de bloedstroom in bepaalde hersengebieden optreedt (opnieuw gekoppeld aan specifieke cognitieve functies) en dat deze herstelt wanneer oestrogeen weer wordt toegevoegd.

*Oestrogeen en structuur van het brein* In de adolescentie vindt een grondige reorganisatie plaats van corticale verbindingen. Een defect in deze pruning kan ten grondslag liggen aan bepaalde vormen van schizofrenie (Feinberg 1982-1983). In een dwarsdoorsnede-MRI-onderzoek is vastgesteld dat er geslachtsverschillen zijn in de rijping van het brein (De Bellis e.a. 2001). Deze auteurs opperen dat de vroegere rijping van het vrouwelijk brein leidt tot een oestrogeengemedieerd uitstel van dendrietpruning. Amateau en McCarthy (2002) toonden aan dat oestrogeen de dendrietgroei (vooral in de hippocampus) en astrocyten stimuleert, wat kan leiden tot betere signaaloverdracht.

Wanneer we uitgaan van de hypothese dat schizofrenie (mede) wordt veroorzaakt door een overmatige eliminatie van synapsen, zou uitstel van pruning het risico voor het vrouwelijk brein op de ontwikkeling van schizofrenie kunnen verkleinen.

**Oestrogeen en epigenetica** Met epigenetica wordt bedoeld op de regulatie van genexpressie. Dit gebeurt door reversibele veranderingen in de chromatinestructuur van het DNA of in het patroon van genmethylatie (Jablonka 2004; Petronis e.a. 1999). Deze veranderingen kunnen erfelijk zijn.

Volgens het epigenetisch model van complexe ziekten komen fenotypische verschillen bij monozygote tweelingen o.a. voort uit hun epigenetische verschillen. Er worden steeds meer omgevingsfactoren geïdentificeerd die impact kunnen hebben op de epigenetische status van het genoom en individuele genen (Sutherland & Costa 2003). Zo blijkt dat voeding een belangrijke rol kan spelen. Drugs, zoals metamfetamine, kunnen de expressie van genen beïnvloeden in gebieden van het brein die van belang zijn bij schizofrenie. Ook blijkt dat verschillende hormonen, waaronder geslachtshormonen, effect hebben op de epigenetische regulatie. Bij de depressieve stoornis zijn seksespecifieke effecten in verband gebracht met geslachtshormoonspecifieke epigenetische modificaties. Samenvattend: epigenetische mechanismen hebben een grote invloed op het fenotype van het individu en op de genexpressie van de daaropvolgende generaties.

#### *Interventiestudies met oestrogeen*

Naast casuïstische beschrijvingen zijn er ook gerandomiseerde klinische onderzoeken gepubliceerd naar het effect van oestrogeen bij psychotische stoornissen. Ahokas e.a. (2000) gaven 10 vrouwen met een postpartumpsychose sublinguaal 17- $\beta$ -estradiol en zagen binnen 1 week een significante afname van psychotische symptomen. Akhonzadeh e.a. (2003) onderzochten 32 vrouwen met schizofrenie in de vruchtbare levensfase in een dubbelblind, placebogecontroleerd onder-

zoek. Zij vergeleken twee groepen van 16 vrouwen die gedurende 8 weken werden behandeld met haloperidol 15 mg per dag en placebo of ethinyl-estradiol (oraal). Daarbij constateerden zij een significante verbetering in psychotische symptomen bij de groep met hormoonsuppletie.

De groep van Kulkarni (2005; 2006) voerde verscheidene gerandomiseerde klinische studies uit met estradioladditie in verschillende doses en toedieningsvormen, naast behandeling met antipsychotica. In eerste instantie verrichtten zij een pilotstudie waarbij zij 2 mg estradiol oraal toevoegden aan antipsychotica. De vrouwen die estradiol kregen, herstelden sneller van acute psychotische symptomen dan de groep zonder estradioladditie. Vervolgens verrichtten deze onderzoekers een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met transdermale estradioltoediening, waarbij zij in een cohort van 36 vrouwen met schizofrenie additie van 50 en 100  $\mu$ g met elkaar vergeleken. De 12 deelnemers die 100  $\mu$ g kregen, toonden een significante verbetering in psychotische symptomen ten opzichte van degenen die 50  $\mu$ g kregen en de placebogroep.

Deze studies geven aanwijzingen dat estradiol, toegevoegd aan antipsychotica, een antipsychotische werking heeft. In een cochrane review concluderen Chua e.a. (2005) evenwel dat er nog onvoldoende bewijs is dat toediening van oestrogeen zinvol kan zijn in de behandeling van schizofrenie. Zij benadrukken dat veel data, waaronder die uit de additiestudies van Kulkarni e.a., (nog) niet zijn gepubliceerd of van onvoldoende kwaliteit waren om te worden meegewogen (Chua e.a. 2005).

In een recente dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van de groep van Kulkarni e.a. (2008) kregen 56 vrouwen met schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of schizofreniforme stoornis 100  $\mu$ g transdermaal estradiol als toevoeging aan de antipsychotische medicatie. Alle 102 patiënten (inclusief 46 vrouwen in de placebogroep) waren in de vruchtbare levensfase en in een acute of chronische fase van de ziekte, waarbij een aanzienlijk deel therapieresistent was. Vrouwen die orale anti-

conceptie of hormoontherapie kregen, werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria betroffen o.a. zwangerschap, lactatie en (peri)menopauze. De belangrijkste bevinding in deze studie is dat toevoeging van 100 µg transdermaal estradiol, vergeleken met behandeling met alleen antipsychotica, een significant grotere afname van positieve en algemene psychiatrische symptomen teweegbracht (gemeten op de *Positive and Negative Syndrome Scale*; PANSS) tijdens een 28 dagen durende onderzoeksperiode.

Er zijn echter ook nadelen aan oestrogeenadditie verbonden, zoals een verhoogd risico op mamma- en endometriumcarcinoom. In de gynaecologie worden hormonen slechts voorgeschreven volgens strikte richtlijnen (Van de Weyer & Barentsen 2001), vooral gericht op het verminderen van overgangsklachten die interfereren met de kwaliteit van leven. De voorkeur gaat daarbij uit naar een zo kort mogelijke duur, tot maximaal 5 jaar na het 50ste levensjaar (Van der Mooren 2004).

## DISCUSSIE

Uit dit overzicht blijkt dat oestrogeen een stof is met velerlei invloed, die in de complexe pathogenese van schizofrenie een rol speelt. In de gezonde populatie heeft oestrogeen vele effecten die relevant zijn voor neurale functie en het speelt een belangrijke rol in de bescherming van neuronen. Het is mede bepalend voor de micro- en macroscopische ontwikkeling van het brein, moduleert dopaminerge (en serotonerge en cholinerge) neurotransmissie, cognitieve functie en hersenstructuur en -vorm. Uit interventiestudies bij patiënten met schizofrenie blijkt dat toevoeging van oestrogeen aan behandeling met antipsychotica bij vrouwen een sneller en beter herstel van psychotische symptomen teweegbrengt.

Morfologische verschillen in de hersenen van man en vrouw, mede bepaald door de seksespecifieke differentiatie en effecten op de rijping, zijn wellicht van belang in de kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van schizofrenie. Epigenetische effecten kunnen evenzeer een belangrijke rol spe-

len: oestrogeen blijkt van invloed op de expressie van verscheidene genen en kan daarmee bijdragen aan kwetsbaarheid voor of juist bescherming tegen de aandoening. Mede door preklinisch onderzoek is er veel bekend over effecten van oestrogeen op neuronen, waardoor een neuroprotectieve werking van oestrogeen aannemelijk is. Het is ook duidelijk dat het in de rol van oestrogeen bij schizofrenie niet gaat om één afgebakend mechanisme, maar om een samenspel van deze effecten, waarbij in specifieke, kritieke perioden het ene mechanisme zwaarder zal wegen dan het andere.

Bij het opstellen van pathofysiologische theorieën moeten we rekening houden met een grote complexiteit en worden we gehinderd door onze beperkte kennis over de interactie tussen genen en omgeving wat betreft schizofrenie; ook is het een beperking dat het psychiatrisch classificatiesysteem is gebaseerd op symptomen en niet op omschreven neurobiologische processen (Keshavan e.a. 2007). Bovendien kunnen sekseverschillen in de presentatie van schizofrene symptomen een weergave zijn van een breder klinisch fenotype dan de expressie van schizofrenie alleen.

Gepostuleerde hypothesen, zoals die over een apart oestrogeenaafhankelijk subtype van schizofrenie, dat pas tot uiting komt in de perimenopauze (Lindamer e.a. 1999) of juist een 'dementia praecox-achtig' subtype dat meer bij mannen voorkomt (Castle e.a. 1995), zijn prematuur. De sprong van klinische waarnemingen naar verklaringen op cellulair en moleculair niveau is nog onmogelijk; er is nog te weinig kennis over verklarende mechanismen om deze niveaus te overbruggen.

Dat neemt niet weg dat onderzoek naar deze verschillen wel belangrijk is. Enerzijds is het relevant dat klinici op de hoogte zijn van sekseverschillen in uitingen van de aandoening en beloop. Anderzijds biedt onderzoek mogelijk aanknopingspunten voor nieuwe behandelmethoden. Hierbij is van belang te beseffen dat oestrogeen slechts een van vele factoren is. Bij een complexe aandoening als schizofrenie is het echter van groot belang om iedere mogelijke factor grondig te

onderzoeken. Volgens ons is het onderzoek naar sekseverschillen en verklaringen daarvoor nog te weinig voor het voetlicht gebracht.

Toekomstig onderzoek moet zich richten op een verdere onderbouwing en specificatie van de sekseverschillen, waarbij wat betreft de rol van oestrogeen meting van hormoonspiegels en psychotische symptomen op specifieke momenten van de menstruatiecyclus van belang is. Interventiestudies met oestrogeen zijn van belang om de voor- en nadelen van interventie in kaart te brengen.

#### LITERATUUR

- Ahokas, A., Aito, M., & Rimón, R. (2000). Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, *61*, 166-169.
- Akhonzadeh, S., Nejatiasafa, A.A., Amini, H., e.a. (2003). Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *27*, 1007-1012.
- Aleman, A., Kahn, R.S., & Selten, J.P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *60*, 565-571.
- Amantea, D., Russo, R., Bagetta, G., e.a. (2005). From clinical evidence to molecular mechanisms underlying neuroprotection afforded by estrogens. *Pharmacological Research*, *52*, 119-132.
- Amateau, S.K., & McCarthy, M.M. (2002). A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E<sub>2</sub>. *Journal of neuroscience*, *22*, 8586-8596.
- Bédard, P.J., Malouin, F., Dipaolo, T., e.a. (1982). Estradiol, TRH and striatal dopaminergic mechanisms. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, *6*, 555-561.
- Behl, C. (2002). Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 433-442.
- Bossé, R., & DiPaolo, T. (1996). The modulation of brain dopamine and GABA<sub>A</sub> receptors by estradiol: a clue for CNS changes occurring at menopause. *Cellular and molecular neurobiology*, *16*, 199-212.
- Castle, D.J., Abel K., Takei, N., e.a. (1995). Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes? *Schizophrenia Bulletin*, *21*, 1-12.
- Craig, M.C., Cutter, W.J., Wickham, H., e.a. (2004). Effect of long-term estrogen therapy on dopaminergic responsivity in post-menopausal women - a preliminary study. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 1309-1316.
- Craig, M.C., & Murphy, D.G. (2007). Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric*, *10* (Suppl 2), 97-104.
- Chua, W.L., Izquierdo de Santiago, A., Kulkarni, J., e.a. (2005). Estrogen for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*, CD004719.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Beers, S.R. e.a. (2001). Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex*, *11*, 552-557.
- Deroo, B.J., & Korach, K.S. (2006). Oestrogen receptors and human disease. *The Journal of clinical investigation*, *116*, 561-570.
- Feinberg, I. (1982-1983). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research*, *17*, 319-334.
- Fiszdon, J.M., Silverstein, S.M., Buchwald, J., e.a. (2003). Verbal memory in schizophrenia: sex differences over repeated assessments. *Schizophrenia Research*, *61*, 235-243.
- Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Goodman, J.M., e.a. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *The American journal of psychiatry*, *155*, 1358-1364.
- Gordon, H.W., & Lee, P.A. (1993). No difference in cognitive performance between phases of the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, *18*, 521-531.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*, *153*, 321-330.
- Grigoriadis, S., & Seeman, M.V. (2002). The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Canadian journal of psychiatry*, *47*, 437-42.
- Haan, L. de, & Bakker, J.M. (2004). Overview of pathogenetic theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology*, *37*, 1-7.
- Häfner, H., Behrens, S., De Vry, J., e.a. (1991) An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *38*, 125-34.
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., An Der Heiden, W., e.a. (1993). Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, *23*, 925-940.
- Halpern, D.F. (2000). *Sex differences in cognitive abilities*. (3de druk). Mahwah: Lawrence Erlbaum.
- Hampson, E. (1990). Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain and cognition*, *14*, 26-43.



- Haren, N.E. van, Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E. e.a. (2003). Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophrenia Research*, 64, 41-52.
- Harrison, P.J., & Turnbridge, E.M. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33, 3037-3045.
- Jablonska, E. (2004). Epigenetic epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 33, 929-35.
- Keshavan, M.S., Prasad, K.M., & Pearlson, G. (2007). Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? *International Review of Psychiatry*, 19, 397-406.
- Klumpers, U.M.H., & Nagtegaal, F.J.A. (2007). Neuro-anatomie. In D.C. Cath, C.M.T. Gijbers van Wijk & U.M.H. Klumpers (Red.), *Sekseverschillen in de psychiatrie* (pp. 19-39). Assen: Van Gorcum.
- Kulkarni, J., & de Castella, A. (2005). Oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31, 512-513.
- Kulkarni, J., Bartholomeusz, C. Gurvich, C., e.a. (2006). The effects of adjunctive estradiol on cognitive performance in women with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 18, 257-258.
- Kulkarni, J., de Castella, A., Fitzgerald, P.B., e.a. (2008). Estrogen in severe mental illness. *Archives of General Psychiatry*, 65, 955-960.
- Leranth, C., Roth, R.H., Elsworth, J.D. e.a. (2000). Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *The Journal of neuroscience*, 20, 8604-8609.
- Lindamer, L.A., Lohr, J.B., Harris, M.J., e.a. (1997). Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 221-228.
- Lindamer, L.A., Lohr, J.B., Harris, M.J., e.a. (1999). Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 60, 61-67.
- Maki, P.M., & Resnick, S.M. (2001). Effects of estrogen on patterns of brain activity at rest and during cognitive activity: a review of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 14, 789-801.
- Manthey, D., & Behl, C. (2006). From structural biochemistry to expression profiling: neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience*, 138, 845-850.
- Maric, N., Krabbendam, L., Vollebergh, W., e.a. (2003). Sex differences in symptoms of psychosis in a non-selected, general population sample. *Schizophrenia research*, 63, 89-95.
- Martorell, L., Costas, J., Valero, J., e.a. (2008). Analyses of variants located in estrogen metabolism genes (ESR1, ESR2, COMT and APOE) and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100, 308-315.
- McEwen, B.S., & Alves, S.E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, 20, 279-307.
- McGlashan, T.H., & Bardensten, K.K. (1990). Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 319-329.
- Mooren, M.J. van der. (2004). Langetermijneffecten van postmenopauzale hormoontherapie. *Pharmaceutisch Weekblad*, 139, 482-487.
- Mukai, H., Tsurugizawa, T., Ogiue-Ikeda, M., e.a. (2006). Local neurosteroid production in the hippocampus: influence on synaptic plasticity of memory. *Neuroendocrinology*, 84, 255-263.
- Navarro, F., van Os, J., Jones, P., e.a. (1996). Explaining sex differences in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research*, 21, 161-170.
- Nopoulos, P., Flaum, M., & Andreasen, N.D. (1997). Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 154, 1648-1654.
- Peters, E., & de Haan, L. (2001). Vrouwen met schizofrenie: onderzoeksbevindingen en implicaties voor de behandeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 639-644.
- Petronis, A., Paterson, A.D., & Kennedy, J.L. (1999). Schizophrenia: an epigenetic puzzle? *Schizophrenia Bulletin*, 25, 639-655.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., e.a. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, 10, 434-449.
- Rønnekleiv, O.K., Malyala, A., & Kelly, M.J. (2007). Membrane-initiated signaling of estrogen in the brain. *Seminars in Reproductive Medicine*, 25, 165-177.
- Rosen, M., & Cedars, M.I. (2004). Female reproductive endocrinology & infertility. In F.S Greenspan & D.G. Gardner (Red.). *Basic and clinical endocrinology*, 511-564. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Rosenberg, L., & Park, S. (2002). Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 835-841.
- Scholten, M.R., Aleman, A., & Kahn, R.S. (2007). The processing of emotional prosody and semantics in schizophrenia: relationship to gender and IQ. *Psychological Medicine*, 22, 1-12.
- Scholten, M.R., Aleman, A., Montagne, B., e.a. (2005). Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophrenia Research*, 78, 61-67.
- Seeman, M.V. (2004). Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *The American journal of psychiatry*, 161, 1324-1333.
- Sherwin, B.B. (1994). Estrogenic effects on memory in women. *Annals New York Academy of Sciences*, 14, 213-230.
- Silverstein, S.M., Schenkel, L.S., Valone, C., e.a. (1998). Cognitive deficits and psychiatric rehabilitation outcomes in schizophrenia. *Psychiatric quarterly*, 69, 169-191.

- Simpson, E., Rubin, G., Clyne, C., e.a. (1999). Local oestrogen biosyntheses in males and females. *Endocrine-Related Cancer*, 6, 131-137.
- Sutherland, J.E., & Costa, M. (2003). Epigenetics and the environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 983, 151-160.
- Usall i Rodi , J. (2002). Sex and brain: morphological and functional differences between women and men. *Actas Espa oladas de Psiquiatr a*, 30, 189-194.
- Weyer, P.H.M. van de, & Barentsen, R. (2001). De overgang: tussen medicalisering en ontkenning. *Pharmaceutisch Weekblad*, 136, 1640-1644.

AUTEURS

M.A.M. BOERMA is psychiater, werkzaam bij GGZ inGeest, locatie de Amstelmeer, Amstelveen en onderzoeker binnen het 'Genetic Risk and Outcome of Psychosis' (GROUP)-project.

J.C. VAN DER STEL is senior onderzoeker bij GGZ inGeest en associate lector bij de Hogeschool Leiden.

TH. VAN AMELSVOORT is psychiater, werkzaam bij AMC/ Arkin, Amsterdam.

D.H. LINSZEN is hoogleraar Psychiatrie aan de Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) en lid van de stuurgroep van het GROUP-project.

L. DE HAAN is psychiater, werkzaam bij het AMC-UvA en coördinator van het GROUP-project in de regio Amsterdam. Correspondentieadres: M.A.M. Boerma, GGZ inGeest, locatie de Amstelmeer, Laan van de Helende Meesters 433, 1186 DL Amstelveen.

E-mail: m.boerma@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-8-2009.

SUMMARY

Women, schizophrenia and oestrogen; neurobiological hypotheses and hormone-therapy studies – M.A.M. Boerma, J.C. van der Stel, Th. van Amelsvoort, D.H. Linszen, L. de Haan –

**BACKGROUND** Gender differences play a role in the origin and course of schizophrenia. It has been hypothesised that the gonadal hormone, oestrogen, may possibly perform a protective function in the development of certain forms of schizophrenia.

**AIM** To review neurobiological hypotheses concerning the role of oestrogen in the development and course of schizophrenia.

**METHOD** The relevant literature was consulted with the help of PubMed, textbooks and bibliographic references; the search terms used were 'oestrogen', 'schizophrenia', 'gender', 'epigenetics', 'psychosis', 'women' and 'brain'. There were no restrictions with regards to the time-period.

**RESULTS** Neuro-imaging, animal experiments and hormone-therapy studies showed several effects of oestrogen in the field of epigenetics, morphology of the brain, interaction with neurotransmitters and neuroprotection.

**CONCLUSION** Oestrogen is an important link in a complex of factors that clearly play a role in the varying development of schizophrenia in men and women. So far, however, there is insufficient evidence to support the existence of a specific mechanism that would explain why oestrogen may perform a protective function in schizophrenia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 235-244]

**KEY WORDS** epigenetics, gender, oestrogen, psychosis, schizophrenia