

Şizofreni ve Östrojen

Ceyda GÜVENÇ *, Cem İLNEM **, M. Emin CEYLAN ***, Melek VARDAR ****

ÖZET

Şizofreni hastalarında saptanan cinsiyete ilişkin farklılıklar, öteden beri araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Premenstruel dönemde psikotik bulguların alevlenmesi ve hastaneye yatışların fazla olması, gebelikte relapsların azalması, doğum sonrası ve menopoz döneminde psikoz görülme riskinin artması gibi klinik gözlemler ve konuyla ilgili çok sayıda çalışma, gonadal steroid salınımının, kadınlarda psikozun karakterini belirleyebileceğine işaret etmektedir. Şizofrenide yaygın hipoöstrojenizm varlığından söz edilir. Son dönemlerde ise buna ek olarak, östrojenin psikozdan koruyucu etkileri olduğu ve antipsikotik benzeri etki yapabileceği varsayımı güçlenmektedir. Kadın seks hormonlarıyla ilgili kuram geliştirilirse, östrojenlerin antipsikotik olarak veya tedaviye yardımcı ajan olarak kullanıma girmesi mümkün olabilecektir. Bu yazıda şizofrenide östrojenin koruyucu etkileriyle ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Östrojen, şizofreni, antipsikotikler

Düşünen Adam; 2004, 17(2): 99-104

ABSTRACT

For long, the investigators have been interested in gender differences in schizophrenia. Observed psychotic exacerbations and more hospitalizations at premenstruel phase, less relapses in pregnancy, more psychotic attacks in postpartum and also in menopausal period and other clinical investigations about this subjects have pointed that gonadal steroids determined the types and characteristics of schizophrenia in women. The authors report hypoestrogenism in schizophrenia. On the other hand, some authors point that estrogens have protective and neuroleptic like effects in schizophrenia. If these effects are confirmed, estrogen preperats may be use in clinical practice as a main or a helper antipsychotic drug in the near future. In this article we summarized some literatures about protective effects of estrogens in schizophrenia.

Key words: Estrogen, schizophrenia, antipsychotics

GİRİŞ

Kraepelin'in "dementia praecox"u genç erkeklerde görülen yozlaştırıcı bir hastalık olarak tanımlamasından bu yana, şizofrenide cinsiyete ilişkin farklılıklara ilgi duyulmuşsa da başlangıçta bu konudaki yaklaşımlar bilimsel ve sistematik olamamıştır. Bugün ise şizofrenide cinsiyet farklılıklarını başarılı bir şekilde

açıklayan biyolojik modeller, özellikle nöroendokrinoloji alanında yoğunlaşmıştır.

Konuyla ilgili literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların büyük bölümünde; kadınların daha geç yaşta hastalandığı, hastane başvurularının daha ileri yaşta gerçekleştiği, premorbid işlevselliklerinin yüksek olduğu, ağırlıklı olarak pozitif belirtiler sergiledikle-

ri, tedaviye daha düşük ilaç dozlarında yanıt verdikleri ve daha az hastaneye yatıp, daha kısa süre kaldıkları, beyin görüntülemelerinde daha az morfolojik değişikliklere rastlandığı ve sonlanımlarının daha iyi olduğu saptanmıştır (1,2,3,4,5,6).

Bazı araştırmacılar, kadın fizyolojisinde önemli rolü olan gonadal steroid salınımının psikozun başlamasını ertelediğini ve belki de kadınlardaki psikozun karakterini belirlediğini savunmaktadırlar. Gonadal steroidlerin, özellikle östrojenin fazla salındığı gebelik döneminde relapsların azalması, doğum ve menopoza gibi bu salınımın ani olarak düştüğü dönemlerde psikoz görülme riskinin artması, premenstrual dönemlerde psikozun alevlenmesi ve hastaneye yatışlarının fazla olması gibi klinik gözlemler ve konuyla ilgili çok sayıda çalışma, bu savı destekler niteliktedir (7,8).

Şizofrenide cinsiyete ilişkin farklılıklarda gonadal steroidlerin rolü

Niye kadınlar mizaç bozuklukları ve Alzheimer gibi hastalıklara yakalanma durumunda erkeklere göre dezavantajlıdır da, şizofreni sözkonusu olduğunda avantajlı durumda olurlar?

Şizofrenlerde kadın ve erkek arasındaki bu farklılıklar neye bağlanabilir? Bunu açıklayan çeşitli görüşler mevcuttur:

1. Şizofreninin erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi vardır. Erken başlangıçlı tipte insidans erkekler arasında daha yüksektir. Geç başlangıçlı tipte insidans kadınlar arasında daha yüksektir. Bu geçiş farklılıkları genetik olarak belirlenir.
2. Erkekler, kadınlara göre şizofreniye daha duyarlıdır. Bu nedenle de hastalığı daha erken dönemde geliştirirler.
3. Erkek hastaların ilaç uyumları kötüdür ve bu nedenle tedaviye kötü cevap verirler.
4. Biyolojik faktörlerin ötesinde pek çok psikolojik faktör erkeklerde hastalığın erken başlamasına neden olur. Ailenin ve toplumun erkeklerden beklentisi daha fazladır. Bu beklenti düzeyine ulaşamaması erkek için ek bir stres demektir.

5. Şizofreniyi ağırlaştırıcı eden ve şizofreniye karşı kişiyi koruyan faktörler farklı cinslerde farklı bir etkinlik gösterirler. Bu faktörler psikolojik ve organik karakterde olabilirler. Sözü edilen faktörlerin en önemlisi kadın seksüel hormonlarıdır. Östrojenin antidopaminerjik etkileri muhtemelen bu koruyucu mekanizmadan sorumludur (9,10,11).

Gonadal steroid salınımlarının şizofreni başlama yaşı ve prognozu üzerine etkili olduğu savı çok yandaş bulunmaktadır. Özellikle kadınlarda menopoza sonrası dönemde östrojen düzeylerinde düşme, virilizan belirtilerde artma ve erkeklere göre daha ileri yaşlarda psikoz oluşumunun sık görülmesi bulguları bir araya getirildiğinde, östrojenin psikozun başlamasını geciktirici, testosteronun ise psikozu ortaya çıkarıcı etkileri olduğu varsayımı güçlenmektedir (12).

Şizofrenide etyolojiye yönelik birçok araştırmada olduğu gibi, hormon çalışmalarının sonucunda da bir takım bulgular elde edilmiş, fakat bunlar tam bir netlik kazanmamıştır. Seks hormonlarının rolü organizasyonel ve aktivasyonel olarak ikiye ayrılır.

Organizasyonel etkiler, fetal yaşamdaki kritik periyotlar sırasında ortaya çıkar ve gelişmekte olan beyinde iz bırakır. Aktivasyonel etkiler, kanda hormonal düzey yükseldiğinde ortaya çıkar, sirküle eden hormonların direkt etkisidir. İnsanlarda fetal serumda testosteron konsantrasyonlarının pik yaptığı 14-16 haftalar arasında, gonadal steroidlerin organizasyonel etkilerine karşı MSS duyarlılığının maksimal düzeyde olduğu düşünülmektedir. Bu dönemden puberteye kadar beyinin hormonal çehresi kadın ve erkekte benzer olmaktadır. Kadınlar seksüel olgunluğa erkeklerden daha erken ulaşırlar. Seksüel olgunluk döneminde kadınlardaki hormon seviyeleri siklik olarak yükselip alçalmaktadır. Menopozda ovaryan sekresyon kesilir. Erkeklerde ise testosteron üretimi ve testosteronun beyinde östrodiol çevrimi devam eder. Böylece daha ileri yaşlarda hormonal çehre, erkek ve kadın için yeniden benzer olur. Özetle, gonadal steroidlerin ve diğer hormonların beyin morfolojisinde, santral sinir sisteminin ve nörotransmitter sistemlerin gelişiminde etkili olduğu ve bu nedenle nöropsikiyatrik hastalıkların karakteristiğinde rolleri olduğu düşünülmektedir (9,10,13).

Çok sayıda yazar şizofrenideki cinsiyet farklılıklarını

nın östrojene atfedildiğini bildirmekte ve kadınlardaki iyi sonlanmanın, fetal devrede gelişmekte olan beyin üzerinde östrojenin koruyucu etkisine ve sonraki yaşamda da dolaşımdaki östrojenlerin antidopaminergic etkisine bağlanabileceğini ileri sürmektedir (9,12,14,15,16).

Şizofreni ve Östrojen:

Tarihsel geçmişe baktığımızda, ilk sistematik incelemelerin olduğu zamanlardan beri şizofreni ile seksüel hormonlar, özellikle östrojen arasında pozitif bir ilişkinin varlığı dikkat çekmiştir. Uzun süreden beri şizofrenik kadınlarda östrojen eksikliğine rastlandığı bildirilmekte ve "hipoöstrojenizm"den söz edilmektedir. Ayrıca kadınlarda şizofrenik psikozların, östrojen seviyelerinde hem yaşam boyu olan hem de menstrüel siklusta oluşan doğal değişikliklerden de etkilenebileceği belirtilmektedir (10).

Erken dönem klinisyenleri Kraepelin ve Kretschmer, şizofreninin, seksüel hormonların bozulmuş dengesiyle ilişkili olduğuna inanmışlar, "hipoöstrojenizm" ve "seksüel glandların yetersiz fonksiyonu"ndan söz etmişlerdir.

Kretschmer yazılarında şizofrenik kadınlarda genital hipoplazinin çok sık ve major bir bozukluk olduğunu belirtmiş, çalışmalarında "Fraenkel School"un araştırmalarını temel almıştır. Burada Geller (1923) binlerce şizofren kadının jinekolojik muayenelerini yapmış ve genitalerinde önemli miktarda infantil değişim saptamıştır. Sekiz şizofren kadından yedisinde, birkaç folikülün minimum aktif olduğu küçük overler, infantil oranlarda küçük uterus ve küçük mukoza hücreleri, az sayıda salgı bezi olduğunu saptamış, siklik proliferasyonun olmadığını bildirmiştir (17).

1930'larda kan ve idrarda östrojen analizlerinin yapılmaya başlanmasıyla konuya bilimsel bir yaklaşım getirilmiştir. Diczfalusy ve Lauritzen (1961), 1933 ile 1955 yılları arasında yayınlanan çalışmaları gözden geçirmişler, yedi çalışmanın östrojen düzeylerinde azalmaya işaret ettiğini bildirmişlerdir. Sadece bir araştırmacı yükselmiş değerler saptamıştır. Az sayıda hastayla ve sadece biyolojik metotların kullanılmasıyla yapılan çalışmalardan elde edilmesi ve östrojen düzeylerinin ölçümünde siklik dönem farklılıklarının gözönüne alınmaması, bulguların geçerliliği-

ni kuşkuyla düşürmektedir (17).

Baruk ve arkadaşları (1950) östrojen etkisini belirlemek için vajinal smearleri inceledikleri 23 "dementia preacox" vakasının tümünde hipöstrojenizm tesbit etmişlerdir. Bu bulgular 1950'lere kadar olan nöroleptik öncesi döneme ait olduğundan oldukça önemlidir, saptananlar nöroleptiklere atfedilemez (17).

Daha sonraki literatürde şizofrenik kadınlarda sadece genel bir hipöstrojenizm olduğuna dair kanıtlardan söz edilmekle kalınmamış, aynı zamanda östrojenlerin şizofrenik bozuklukların başlangıç ve seyri etkileyebileceğine dair iddialar ortaya atılmıştır. Kraepelin'in yazılarından öğrendiğimize göre 1896'da Kraft-Ebbing, bazı kadınların, serum östrojen düzeylerinin düştüğü dönem olan menstrüasyon sırasında ya da hemen öncesinde, psikotik duruma geldiğine dikkat çekmiş ve bu görüş "menstrüel psikoz" diye ayrıştırılan diagnostik kategoriye rehberlik etmiştir. Kretschmer (1921) gebelik, doğum, loğusalıkta ve overle ilgili operasyonlardan sonra ortaya çıkan şizofreni olgularından bahsetmiştir. Sonrasında 40-45 yaşlarından sonra başlayan şizofreninin (geç başlangıçlı) kadınlarda erkeklerden sık olduğu bildirilmiştir. Bleuler (1943) bunu o yaşlarda başlayan "ovaryan fonksiyonların kaybı" ile ilişkilendirmiştir (17).

Bu gözlemler ışığında şizofrenik psikozlarda östrojeni yerine koyma tedavisi gündeme gelmiştir. 1943'te Bleuler, "kombine ovaryan anterior pituitier hormon"la, 1959'da Mall primodion ve depo progynonla substitüsyon tedavileri denemişler, şizofren kadınlarda değişen oranlarda iyilik elde ettiklerini bildirmişlerdir (17).

Geçen yüzyılın ortalarına kadar yapılmış olan çalışmalardaki araştırma stratejileri ve metodolojilerinin yetersiz olduğu söylenebilirse de bu erken araştırma sonuçlarına göre iki varsayımı ileri sürülebilir:

1. Hipöstrojenizm varsayımı: Kadınların en azından bir alt grubunda şizofrenik bozukluklar "kronik östrojen eksikliği sendromu" ile birlikte dir.
2. Şizofrenik bozukluklarda östrojenin koruyucu etkileri olduğu varsayımı: Genç kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında (göreceli yüksek östrojen üretimleri nedeniyle) şizofreni ortaya çıkarma açısından gö-

receli olarak şanlıdır. Genellikle östrojen seviyelerinin düştüğü dönemlerde hastalanırlar ve bazı şizofren olgularda östrojen yerine koyma tedavisi önemli gözükmektedir (17).

Son Çalışmalar

Son döneme kadar yapılan çalışmalar sistematik ve deneysel olamamıştır. Ovaryan östrodiol üretiminin regülasyonunda rol oynayan folikül stimulan hormon (FSH) ve luteizan hormon (LH) ile ilgili çalışmalarda Brambilla ve arkadaşları (1975, 1980), Kane ve arkadaşları (1981), Ferrier ve arkadaşları (1983) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kronik şizofrenlerde FSH ve LH seviyelerinde düşme tesbit etmiş ve bu vakalarda östrojen üretiminde de düşme beklenilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmalarda östrojen kan seviyesi direkt olarak ölçülmemiştir. Kadınlarda kan östrojen düzeylerinin menstruel siklus fazlarına göre değişmesi ve şizofrenlerde siklus düzensizliklerinin sıkça görülmesi çalışmaları güçleştirmektedir (17,18).

Riecher ve arkadaşları (1994), düzenli siklusları olan kadın şizofrenlerde her siklusta altı kez östrojen kan düzeylerini ölçerek yaptıkları çalışmada, siklusun her döneminde östrojen düzeylerini düşük bulmuşlar, premenstrüel dönemlerde psikopatolojide kötüleşme saptamışlar ve tespit edilen hipoöstrojenizmin nöroleptik etkisinden bağımsız olduğunu düşünmüşlerdir (19,20).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar hipoöstrojenizm hipotezinin yanısıra östrojenin psikozdan koruyucu etkileri olduğuna dair varsayımın da doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Östrojenler beyinde dopaminerjik sisteme etkir ve nöroleptiklere benzer etki gösterirler. Bu da östrojenlerin şizofrenideki dopamin hipotezinde rol aldığı anlamına gelir. Dopamin hipotezine göre şizofren beyinlerinde artmış dopaminerjik aktivite vardır. O halde şizofreni beyindeki dopaminerjik aktiviteyi azaltan maddelerle tedavi edilmelidir. Bu maddeler nöroleptikler ve büyük bir olasılıkla östrojenlerdir (19).

1980'lerden beri östrojenlerin laboratuvar hayvanları üzerindeki etkilerinin nöroleptiklere benzer olduğu gözlemlenmiştir. Gordon ve arkadaşları (1980), Di Paolo ve arkadaşları (1981), Nicoletti ve arkadaşları

(1983), östrojenlerin, nöroleptiklerin neden olduğu katepsiyi arttırdıklarını saptamışlardır. Yine Gordon ve arkadaşları (1980), Hruska ve Silbergerd (1980), östrojenlerin, amfetamin ve apomorfinin neden olduğu sterotipi gibi davranış değişikliklerini azalttığını bulmuşlardır. Tüm bunlar östrojenlerin (nöroleptikler gibi) antidopaminerjik etkileri olduğunu düşündürmektedir (17).

Foreman ve Porter (1980), Dupon ve arkadaşları (1981) östrojenlerin striatumdaki dopamin konsantrasyonunu düşürdüğünü göstermişlerdir. Koller ve arkadaşları (1980), Gordon ve Diamond (1981) ise östrojenlerin dopamin reseptörlerinin sayı ve duyarlılığını değiştirdiğini saptamışlardır. Son olarak da Holsboer ve arkadaşları (1983), Lobo ve arkadaşları (1984), Maggi ve Peren (1985) östrojen reseptörlerini limbik sistemde tespit ederek, östrojenlerin endokrin fonksiyonlarının yanında, nöromodulator fonksiyonlarının da olduğunu savunmuşlardır (17).

Hafner ve arkadaşları östrodiolün nörohümorale etkilerini hayvan deneyleriyle incelemişler, elde ettikleri sonuçlar östrojen hipoteziyle ilgili beklentileri kısmen karşılamıştır. Testesteron ve östrodiol gibi gonadal hormonların dopaminerjik transmisyon üzerindeki etkilerini neonatal ve erişkin sıçanlarda incelemişler, testesteronun dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde bir etkisi olmadığını, ancak östrodiolün haloperidol ve apomorfin ile oluşturulmuş davranış değişikliklerini önemli oranda azalttığını bulmuşlardır. Farklı bir ifadeyle östrojen hakimiyeti hem dopamin antagonistlerinin hem de dopamin agonistlerinin neden olduğu çoğu davranışı geriletmiştir. Bu etkinin erişkin sıçanlardan daha çok oranda yenidoğanlarda kaydedilmesi, artmış östrojen konsantrasyonunun yapısal etkilerinin beyin gelişimi esnasında olduğunu göstermiştir. Ayrıca erişkin beyinlerde östrojenin, sülpirid için dopamin reseptör aktivitesindeki düşüşle belirlenen fonksiyonel etkilerinin olduğu da saptanmıştır (19,21).

Yine başka çalışmacılar da östrodiolün haloperidol ile oluşturulmuş katepsiyi hafiflettiğini ve apomorfin ile ortaya çıkarılan stereotipik davranışları antagonize ettiğine dikkat çekerek östrodiolün şizofrenide dopamin nörotransmisyonunun down regülasyonu yoluyla psikoza yatkınlık eşliğini yükselttiğini, bu yolla da kadınlarda geç başlayan, iyi prognozlu şizofreni

zofreni tablosunu ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir (12).

Son zamanlarda bazı çalışmacılar (Seeman 1981, 1983, Hafner 1987, Lewine 1988, Seeman ve Lang 1990, Hafner ve arkadaşları 1991, Riecher ve arkadaşları 1991, Riecher-Rössler ve Hafner 1993) östrojenin kadınlarda şizofreninin ortaya çıkışını geciktirdiğini öne süren östrojen hipotezinin doğruluğuna işaret etmişlerdir (17, 19).

Kulkerni ve arkadaşları (1996), akut alevlenmelerdeki şizofrenik kadınlara östrojen vererek nöroleptik cevabını hızlandırdıklarını ileri sürmüşlerdir (23).

Lindamer ve arkadaşları (1997), menopozdaki şizofren kadınlarda östrojen replasman tedavisiyle düzelmeye kaydeditildiğini bildirmişlerdir (24).

Korhonen ve arkadaşları (1995) ile Levitte ve arkadaşları (1997), östrojen ve progesteron vererek şizofren kadınlarda rekürren premenstrüel alevlenmelerini önlediklerini belirtmişlerdir (25,26).

Cohen (1998) ve Güvenç (2001) tez çalışmalarında kadınlarda erken pubertenin şizofreni başlama yaşını ertelediğini, erkeklerde ise tersi bir durum olduğunu saptamış, kadın hormonlarının genetik olarak yakın bireylerde bile koruyucu rolleri olduğunu öne sürmüşlerdir (27,28,29).

Son on yıldır östrojenin antipsikotik etkilerine dair kanıtlar artmaktadır. Bu antipsikotik etkinin temeli östrojenin dopaminerjik sistemde düzenleyici rol oynamasıyla ilişkilendirilmektedir (9,14,17,19).

Karşıt Görüşler:

Tüm klinisyenler şizofrenik kadınlarda, östrojenin geç başlangıca ve iyi prognoza yol açtığı konusunda hemfikir değildir. Karşıt görüşlerini şöyle belirtirler:

1. "Tekrarlayan bulgular, ailesel şizofreni olguları çalışıldığında cinsiyetler arası farklılıkların kaybolduğuna işaret etmektedir." Belki aile öyküsü olanlarda genetik etkenler östrojenin etkilerini gölgede bırakmaktadır. Belki de ailesinde şizofren olan bireylerin maruz kaldığı stres kötü prognoz için tetikleyici

faktör olmaktadır (6,30).

2. Doğum komplikasyonlarının yüksek oranda erkeklerde saptanması, cinsiyet farklılıklarınının asıl nedeni olabilir." Bu görüş önceleri fazlaca taraftar bulduysa da son çalışmalar erkek ve kadınlarda doğum komplikasyonu sıklığının eşit olduğuna işaret etmektedir (31).

3. Şizofren kadınlarda iyi prognoz östrojenlerin koruyucu etkilerinden çok, başlangıç yaşıyla ilgilidir. Gecikmiş başlangıç prepsikotik kadınların okula başlayıp, bir işe girmeleri ve yakın ilişkiler kurmalarına izin verdiği için bir avantaj sunar. Erkekler tam tersine daha okul yıllarındayken psikotik semptom çıkarırlar, okulu bitirmede sorun yaşarlar, iş yaşamları olamaz ve yalnız yaşamalarını sağlayacak sosyal becerileri gelişemez." Bu görüş erkeklerde sosyal yetersizlikleri açıklamakta ancak erken başlangıcın nedenine yönelmemektedir (10).

SONUÇ

Özetlenecek olursa, östrojenin şizofrenik psikozlardan koruyucu olduğu ve antipsikotik benzeri etki yaptığı iddiaları literatürde şu bulgularla desteklenmektedir:

1. Şizofrenlerde 16-20 yaş grubunda erkek kadın oranı 1.56/1 olarak belirlenmekte, bu oran 30 yaş civarında eşitlenmekte, 45 yaş sonrasında ise 0.38/1'e düşmektedir.
2. Psikotik semptom alevlenmeleri, sadece östrojen düzeylerinin düştüğü premenstrüel dönemlerde olan kadın şizofrenlere işaret eden vaka bildirimleri çoğalmaktadır.
3. Östrojen düzeylerinin çok yüksek seyrettiği gebelik döneminde şizofreni gibi kronik psikozlar düzelmekte, öncesinde sık alevlenmeleri olan hastalarda bile bu dönem boyunca alevlenme olmamaktadır.
4. Travaydan sonra östrojen düzeylerinin dramatik olarak düşmesiyle birlikte psikoza artmış yakınlık gözlemlenmektedir.
5. 20-40 yaşları arasındaki kadın şizofren hastalar, aynı yaş grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük nöroleptik dozlarına gereksinim duymaktadırlar.
6. Östrojenlerin nöroleptiklerin yol açtığı diskineziyi

kötüleştirdiği, bu etkinin de onların antidopaminerjik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

7. Kadınlarda erken puberte şizofreni başlama yaşını geciktirmekte, erkeklerde ise tersi etki görülmektedir.

8. Şizofren hastaların en azından bir alt grubunda hipöstrojenizm vardır.

9. Az sayıda çalışmada insan ve hayvanlarda, östrojen preparatlarının kullanımıyla psikotik bulgulara düzelmeye saptanmıştır (10,17,19,29,32).

Kadın şizofrenlerde gonadal steroidlerin araştırılmasına yönelik araştırmaların, şizofreni etyolojisi, klinik ve prognozunun anlaşılmasına ışık tutacağı ve belki de bizi farklı tedavi arayışlarına yönlendireceği açıktır. Kadın seks hormonlarıyla ilgili kuram geliştirilirse, östrojenlerin antipsikotik olarak veya tedaviye yardımcı ajan olarak kullanıma girmesi konusunun ileri araştırmalarla sınanması gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Faraone SV, Chen WJ, Goldstein JM, Tsuang MT: Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 164:625-629, 1994.
2. Salem JE, Kring AM: The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *Clin Psychol Rev* 18(7):795-819, 1998.
3. Shtasel DL, Gur RE, Gallactser F: Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7:225-231, 1992.
4. Cowell PE, Kostianovsky DJ, Gur RC, Turetsky BI, Gur RE: Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:799-805, 1996.
5. Karamustafaloğlu N, Atalay H, Atalay F, Alpay N: Şizofrenide sosyodemografik ve klinik özellikler açısından cinsiyet farklılıkları. *Düşünen Adam* 13(1):4-11, 2000.
6. Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feingold J: Gender and age at onset in schizophrenia: Impact of family history. *Am J Psychiatry* 152:208-212, 1995.
7. Oades RD, Schepker R: Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoendocrinology* 19(4):373-385, 1994.
8. Dilbaz N, Güz H, Arıkan M: Erken başlangıçlı şizofren hastalarda serum gonadal seks hormonları: Kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 8(2):94-99, 1998.
9. Seeman MV, Long M: The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16:185-194, 1990.
10. Seeman MV: Psychopathology in women and men: Focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641-1647, 1997.
11. Ceylan ME: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Cilt 1: Şizofreni, Birinci Baskı, İstanbul, 13-17, 1993.
12. Fink G, Sumner BE, McQueen JK: Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 25:764-775, 1998.
13. Finegan J, Bartlenan B, Wong PY: A window for the study of prenatal sex hormone influences on postnatal development. *J Genet Psychol* 150:101-112, 1988.
14. Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF: Estradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminerjik neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241(1):65-68, 1991.
15. Seeman MV: Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 73:609-617, 1986.
16. Hafner H, Riecher-Rössler A, Mauer K: Schizophrenia: Gender and age-why is the onset of schizophrenia late in women? Paper presented at 5th World Congress for biological psychiatry, Florence 1991.
17. Riecher-Rössler A, Hafner: Schizophrenia and estrogens – is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:323-328, 1993.
18. Brambilla F, Guerrini A, Guastalla A, Rovere C, Riggi F: Neuroendocrine effect of haloperidol therapy in chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia* 44:17-22, 1975.
19. Riecher-Rössler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R: Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 20(1):203-214, 1994.
20. Seeman MV: The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatr Neurosci* 21(2):123-127, 1996.
21. Hafner H, Behrens S, Gattaz WF: An animal model for the effects of estradiol on dopamin-mediated behavior: Implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatr Res* 38:125-134, 1991.
22. Özcan ME, Banoğlu R: Şizofreni ve nevroitik bozukluklarda testosteron düzeylerinin antipsikotiklere cevabı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9:189-196, 1999.
23. Kulkerni J, De Castella A, Simith D, Taffe J, Keks N, Copolov D: A clinical trial of the effects of estrogen in a acutely psychotic women. *Schizophr Res* 20:247-252, 1996.
24. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV: Gender, estrogen and schizophrenic. *Psychopharmacol Bull* 332:221-228, 1997.
25. Korhonen S, Saarijarvi, Aioto M: Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstruel phase: A case report. *Acta Psychiatr Scand* 92:237-238, 1995.
26. Levitte SS: Treatment of premenstruel exacerbation of schizophrenic. *Psychosomatics* 38:582-584, 1997.
27. Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L: Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 156:1059-1064, 1999.
28. Seeman MV: Estrogens and psychosis. Late onset schizophrenia. *Havard R, Robins PV, Castle DJ (eds). Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 165-180, 1999.*
29. Güvenç Aydın C: Kadınlarda Şizofreni Başlama Yaşını Etkileyen Bir Faktör Olarak Puberte, Uzmanlık Tezi: Bakırköy Ruh ve Sinir Hast. Hast. İstanbul 2001.
30. Albus M, Maier W: Lack of gender differences in age at onset in familia schizophrenia. *Schizophr Res* 18(1):51-57, 1995.
31. Hultman CM, Öhnes A, Cnattingius S, Wieselgren I, Lindström LH: Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatr* 170:128-133, 1997.
32. Castle DJ, Murray RM: The epidemiology of late onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 19(4):691-699, 1993.