

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Kommissarischer Leiter: PD Dr. Matthias Martin
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT SCHIZOPHRENER ER- KRANKUNG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Human-
medizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt
von

Zoubida el Hafid aus Beni-Sidel/Marokko
Marburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 27.11.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: Prof. em. Dr. Dr. Remschmidt

1. Korreferent: Prof. Dr. Dr. Basler

2. Korreferent: Prof. Dr. Krieg

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Fragestellung	10
1.2 Hypothesen	11
2. Literaturübersicht	12
2.1 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich Inzidenz, Prävalenz und Alter bei Beginn der Schizophrenie	12
2.2 Geschlechterspezifische Unterschiede in der Symptomatik	17
2.3 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der prämorbidem Belastung	18
2.4 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie der Schizophrenie	19
2.5 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs	20
2.6 Die Östrogenhypothese und andere Erklärungsansätze für die geschlechterspezifischen Differenzen	20
3. Methodik	31
3.1 Instrument zur retrospektiven Erfassung des Erkrankungsbeginns einer Schizophrenie (IRAOS)	31
3.2 Instrument zur Erhebung der Psychopathologie: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	32
3.3 Erfassung des Intelligenzquotienten: HAWIK und HAWIE	32
3.4 Die statistische Auswertung	34
3.5 Diagnostische Kriterien nach ICD-10	35
4. Stichprobenbeschreibung	37
4.1 Rekrutierung der Stichprobe	37
4.2 Geschlechterverhältnis und Ersterkrankungsalter	37
4.2.1 Geschlechterverhältnis	37
4.2.2 Ersterkrankungsalter	37
4.3 Diagnosen	38
4.4 Krankheitsverlauf	39
4.5 Symptombelastung	39
4.6 Kognitive Leistungsfähigkeit	39

5. Ergebnisse	41
5.1 Geschlechterverhältnis	41
5.1.1 Gesamte Stichprobe	41
5.1.2 Very-early-onset-Gruppe	41
5.1.3 Early-onset-Gruppe	42
5.2 Ersterkrankungsalter	43
5.2.1 Gesamte Stichprobe	43
5.2.2 Very-early-onset-Gruppe	45
5.2.3 Early-onset-Gruppe	45
5.3 Krankheitsverlauf	45
5.3.1 Gesamte Stichprobe	45
5.3.2 Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine psychische Störung	48
5.3.3 Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine Schizophrenie	49
5.3.4 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung	51
5.3.5 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie	52
5.4 Symptombelastung	53
5.4.1 Gesamte Stichprobe	53
5.4.2 Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine psychische Störung	55
5.4.3 Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine Schizophrenie	55
5.4.4 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung	56
5.4.5 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie	56
5.5 Kognitive Leistungsfähigkeit	56
5.5.1 Gesamte Stichprobe	56
5.5.2 Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine psychische Störung	57
5.5.3 Krankheitsbeginn definiert als erste	57

Anzeichen für eine Schizophrenie	
5.5.4 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung	58
5.5.5 Krankheitsbeginn definiert als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie	58
6. Diskussion	59
7. Einschränkungen	68
8. Zusammenfassung	69
9. Summary	71
10. Abkürzungen	74
11. Literaturverzeichnis	76
Verzeichnis der akademischen Lehrer	99
Danksagung	100

1. Einleitung

Early-onset-Schizophrenie ist definiert als eine im Kindes- und Jugendalter beginnende Schizophrenie (WERRY, 1992). Bei der Very-early-onset-Schizophrenie handelt es sich um eine Form, die vor dem Alter von 14 Jahren auftritt (WERRY, 1992). Sie wurde ursprünglich auch präpubertäre Form genannt. Da dieser Begriff jedoch einen biologischen Entwicklungsstand impliziert, der nicht primär durch das Alter und auch anhand anderer Kriterien nicht exakt definiert werden kann, erfolgte die Einigung auf den Altersbezug.

Kinder und Jugendliche, die an einer Schizophrenie erkranken, haben im Vergleich zu Erwachsenen eine schlechtere Prognose und sprechen weniger gut auf eine neuroleptische Therapie an (LEFF et al., 1992; MURRAY et al., 1992; WEINER, 1982, REMSCHMIDT, 1988; ANNELL, 1963; EGGERS, 1967). HÄFNER et al. (1988) und HÄFNER (2004) stellen fest, dass Betroffene mit einem früheren Ersterkrankungsalter eine stärkere Beeinträchtigung der kognitiven Funktion und eine ausgeprägtere Störung der Persönlichkeitsentwicklung aufweisen und dass sie weniger in der Lage sind die entwicklungsneurologischen Behinderungen der Schizophrenie zu kompensieren. Patienten mit einem höheren Alter bei Erkrankungsbeginn haben eine solidere Persönlichkeit und verfügen über eine bessere kognitive Entwicklung. Laut WEINER (1982), EGGERS (1999) und MAZIADE et al. (1996) erreichen ähnliche Anteile an Erwachsenen und Jugendlichen mit Schizophrenie eine volle Remission (20 bis 27%). Bei lediglich 25% der Jugendlichen kommt es zu einer partiellen Remission gegenüber 50% bei den Erwachsenen. Ein chronischer Verlauf tritt bei 52% der Jugendlichen auf verglichen mit 25% bei den Erwachsenen (WEINER, 1982).

Charakteristisch für eine Schizophrenie mit Beginn im Erwachsenenalter sind gut definierte und stabile Wahnsysteme (RUSSEL, 1994; HÄFNER et al., 1988). Ausgefeilte Wahnsysteme sind für das Kindes- und Jugendalter wesentlich seltener als bei Erwachsenen (BETTES und WALKER, 1987; EGGERS, 1978; RUSSELL et al., 1989; WATKINS et al., 1988; WERRY et al., 1991). Die Ursache für diesen Unterschied in der Symptomatik könnte darin begründet liegen, dass die Schizophrenie bei der Early-onset-Form in einem Alter beginnt, in dem die soziale und kognitive Entwicklung sowie die Hirnreifung noch nicht abgeschlossen sind (Häfner und Nowotny, 1995). Diese kognitive Unreife ist es hauptsächlich, die die Diagnose einer Schizophrenie im Kindesalter in mehrerer Hinsicht erschwert. Im Kleinkindalter, d. h. vor einem Alter von 5 bis 6 Jahren, kann eine Schizophrenie aufgrund der psychischen und biologischen Unreife, die die Entwicklung von komplexen psychotischen Symptomen unmöglich macht, nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden (KOLVIN et al., 1971; REISER, 1963; STRÖMGREN, 1968; WATKINS et al., 1988; EGGERS et al., 1999; HUTTENLOCHER, 1979; HÄFNER und NOWOTNY, 1995). Bei Beginn der Schizophrenie vor dem 10. Lebensjahr stehen unspezifischere Symptome im Vordergrund (EGGERS et al., 1999; WATKINS et al., 1988; GARRALDA, 1984; CAPLAN et al., 1989; CAPLAN et al., 1990; HÄFNER und NOWOTNY, 1995; REMSCHMIDT, 1988; STUTTE und DAUNER, 1971; RUTTER, 1972; BEITCHMAN, 1988). Sie fallen unter anderem durch Veränderungen der Persönlichkeit auf, verlieren den Kontakt mit der Realität, ziehen sich zurück, sind weniger aktiv, zeigen ein vermindertes Interesse an Dingen, die normalerweise die Aufmerksamkeit eines Kindes auf sich ziehen, haben ein gestörtes Kontaktverhalten, weisen Sprech- und Sprachstörungen auf, fallen durch ein krankhaf-

tes Bewegungsmuster auf, zeigen Auffälligkeiten des Affekts und der Stimmung (EGGERS, 1978). Diese Symptome legen die differentialdiagnostische Schwierigkeit zu anderen Krankheitsbildern dieses Alters wie den Autismus oder eine unspezifische Verhaltens- oder Entwicklungsstörung nahe (CANTOR, 1982; EGGERS et al., 1999; WATKINS et al., 1988). Selbst bei Anwendung stringenter Diagnosesysteme wie dem DSM-III und den Nachfolgeversionen gibt RUSSEL (1994) an, dass Sicherheit erst im Verlauf der Erkrankung gewonnen werden kann. Auch SCHAEFFER und ROSS (2002) kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Kinder und Jugendliche, bei denen später eine Schizophrenie diagnostiziert wird, vorher viele andere psychiatrische Diagnosen erhalten und entsprechend dieser Diagnosen behandelt werden, bevor die richtige Diagnose gestellt wird.

Ab dem 10. Lebensjahr können auch Symptome wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen konstant und sicher beobachtet werden (EGGERS et al., 1999; WATKINS et al., 1988; GARRALDA, 1984). Mit 80% und mehr beschreiben mehrere Gruppen akustische Halluzinationen als häufigstes Symptom, wobei es sich hier um das relativ schizophrenietypische und von SCHNEIDER (1987) als Symptom ersten Ranges klassifizierte Stimmenhören handelt (RUSSEL, 1994; KOLVIN et al. 1971a; GREEN et al., 1992; EGGERS, 1978). Dennoch bleibt die Diagnose einer Schizophrenie oft erschwert (EGGERS et al., 1999; RUSSEL, 1994). Das hängt einmal mit der Krankheit an sich zusammen, von der viele Symptome nicht objektivierbar sind, hauptsächlich auf persönliche Erfahrungen beruhen (RUSSEL, 1994), hier sind vor allem die verschiedenen Formen von Halluzinationen und Wahnvorstellungen zu nennen. Es hängt stark vom Alter ab, ob ein Kind in der Lage ist seine Empfindungen, die inneren Bilder und die anderen komplexen Symptome einer Schizophrenie adäquat zum Ausdruck zu bringen (EGGERS, 1999; RUSSEL, 1994). Ferner ist der Beginn der Erkrankung im Kindesalter oft schleichend (EGGERS et al., 1999; RUSSEL, 1994; ASARNOW, 1994; RUSSEL, 1994; BUNK et al., 1999). Im Gegensatz zum akuten Anfang ist der Ausbruch nicht so einschneidend und wird vom Kind als nicht so bedrohlich erlebt (RUSSEL, 1994). Das wird dadurch verstärkt, dass bei sehr langsamem Beginn und niedrigem Alter des Kindes die Symptome nicht als ich-fremd erlebt werden, sondern als schon immer vorhanden gewesen, da das Erinnerungsvermögen eines kleinen Kindes nicht so weit reicht wie das eines Erwachsenen (RUSSEL, 1994). Für Außenstehende sind die Symptome beim Kind vom normalen Erleben schwer abgrenzbar. Die Frage, was Produkt einer sehr lebhaften Fantasie ist und was schon Wahn oder Halluzination, kann nicht immer zweifelsfrei beantwortet werden (RUSSEL, 1994). Bei chronischem Beginn stehen am Anfang eher unspezifische Symptome im Vordergrund (EGGERS, 1999; BUNK et al., 1999), außerdem haben über 80% der Patienten eine Vorgeschichte mit prämorbidem Auffälligkeiten (RUSSEL, 1994), sodass der Übergang in eine Schizophrenie oft als fließend erlebt wird. Des Weiteren übernehmen Kinder und Jugendliche nicht in dem Maße wie Erwachsene Aufgaben, die eine soziale Anpassung und Verantwortung erfordern, sodass sie bei einer Erkrankung wie der Schizophrenie nicht schon auffallen, wenn sie die gewohnte Leistung nicht mehr erbringen. Zum Schluss darf nicht unerwähnt bleiben, dass die niedrige Inzidenz der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter ebenfalls die Diagnosestellung erschwert (RUSSEL, 1994). Diese genannten Umstände führen zum einen dazu, dass die Schizophrenie oft eine Ausschlussdiagnose darstellt (ANDREASEN, 1987; WESTERMEYER und HARROW, 1988), zum anderen kann durch die weiter

oben beschriebenen Besonderheiten der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter die Diagnose und damit die adäquate Therapie noch länger verzögert werden als bei Erwachsenen. Auch Erwachsene, die erst nach ca. 5 Jahren behandelt werden, sprechen nicht gut auf eine neuroleptische Therapie an (SMITH et al., 1998). Ein später Behandlungsbeginn mit medikamentöser Therapie scheint mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein (MALLA et al., 2002; LARSEN et al., 2000; LOEBEL et al., 1992). Damit besteht die Gefahr, dass die ohnehin ungünstige Prognose im Kindes- und Jugendalter (RUSSEL, 1994) eine weitere Verschlechterung erfährt, die umso mehr wiegt, da Kinder den größten Teil ihres Lebens noch vor sich haben. Eine schizophrene Erkrankung, die die Pubertät umfasst, wirft das Individuum regelrecht aus der Bahn, weil es sich um einen Lebensabschnitt handelt, der sich für die weitere Entwicklung in mehrerer Hinsicht als Weichen stellend erweist. In der Pubertät entwickelt sich die eigene Persönlichkeit, auf der die für diese Lebensphase typische Autonomiebestrebung fußt. Für das selbstständige Leben ist die Wahl und der Beginn einer Ausbildung, die ebenfalls meist in die Zeit der Pubertät fallen, von elementarer Bedeutung. In sozialer Hinsicht werden zum einen zunehmend Tätigkeiten übernommen, die Verantwortungsbewusstsein voraussetzen, zum anderen werden meist in der Pubertät Beziehungen zum anderen Geschlecht aufgenommen. Fällt der Beginn einer schizophrenen Erkrankung in oder kurz vor die Pubertät, wird das gesamte übrige Leben in besonderem Maße von der Erkrankung beeinflusst. Die Beeinträchtigung erfolgt sowohl durch die Symptomatik selbst als auch durch die meist lange Dauer der Erkrankung und die Störung der verschiedenen Funktionen im täglichen Leben.

Die bisher erwähnten Besonderheiten der schizophrenen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter unterstützen die Motivation sich wissenschaftlich mit diesem Krankheitsbild auseinanderzusetzen. Die geringe Prävalenz der Erkrankung mit konsekutiv kleinen Stichproben stellt eine Erschwernis für statistische Auswertungen dar. Laut BLEULER (1972) und LUTZ (1972) beginnen ungefähr 4% der schizophrenen Psychosen vor dem 15., 0,5 bis 1% vor dem 10. Lebensjahr. Die Inzidenz ist entsprechend niedrig, obwohl es einen deutlichen Sprung in der Inzidenz und Prävalenz der Early-onset-Schizophrenie ab dem Alter von 11 bis 12 Jahren gibt. Es ist unklar, ob dieser sprunghafte Anstieg mit dem Alter an sich oder mit der Pubertät zusammenhängt (WERRY, 1992).

Die Ätiologie der Schizophrenie ist immer noch unzureichend erforscht, obwohl es reichlich Ansätze gibt. Dass eine einzige Ursache den Ausbruch einer so komplexen Erkrankung ausreichend erklärt, ist mehr als unwahrscheinlich (LEONHARD, 1986).

Fragen werfen weiterhin die Geschlechterunterschiede bei den erwachsenen Betroffenen auf, zum Beispiel der in vielen Studien gefundene frühere Beginn der Erkrankung bei Männern. Die ABC (**a**ge, **b**eginning, **c**ourse)-Studie wurde 1987 mit dem Ziel ins Leben gerufen, Hypothesen über die Ätiologie der Schizophrenie zu entwickeln (HÄFNER et al., 1998). Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Einfluss des Geschlechts auf Alter bei Beginn der Erkrankung, Symptomatik, Krankheitsverhalten und frühen Verlauf der Krankheit gelegt. Diese Studie hat uns ermutigt, den gleichen Fragestellungen in unserer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose Schizophrenie nachzugehen.

Es ist ein Anliegen dieser Arbeit, einen wissenschaftlichen Beitrag zur Erforschung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter zu leisten.

1.1 Fragestellung

Bezug nehmend auf die Arbeiten von HÄFNER et al. (1989) interessieren uns geschlechtsspezifische Merkmalsunterschiede bei an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen, konkret bezüglich

- des Geschlechterverhältnisses
- des Ersterkrankungsalters
- des Schweregrads
- der kognitiven Leistungsfähigkeit (IQ)

Beim Ersterkrankungsalter gehen wir ähnlich wie Häfner et al. in der ABC-Studie vor. Das Durchschnittsalter der Männer und Frauen in der ABC-Studie wurde mittels fünf verschiedenen Definitionen für den Krankheitsbeginn miteinander verglichen: erstes (unspezifisches) Anzeichen für eine psychische Störung, erstes negatives Symptom, erstes positives Symptom, Zeitpunkt der höchsten Belastung mit positiven Symptomen, erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie. Da die exakte Bestimmung des Krankheitsbeginns bei einer Schizophrenie problematisch ist, ziehen auch wir verschiedene Definitionen für den Erkrankungsbeginn hinzu. Aufgrund des häufig schleichenden Beginns vor allem bei der Very-early-onset-Schizophrenie mit Beginn vor dem Alter von 14 Jahren (J. ASARNOW und BEN-MEIR, 1988; GREEN und PADRON-GAYOL, 1986; KOLVIN, 1971) und der damit verbundenen Schwierigkeit den Ausbruch der Schizophrenie eindeutig festzulegen, gehen wir von vier verschiedenen Definitionen aus: dem Alter bei ersten psychischen Auffälligkeiten, dem Alter bei der ersten stationären Aufnahme wegen psychischer Auffälligkeiten, dem Alter bei ersten Anzeichen für eine Schizophrenie und dem Alter bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer Schizophrenie. Diese Daten werden mit dem IRAOS erhoben, auf das wir im Kapitel Methodik näher eingehen.

Der Schweregrad der Erkrankung wird mit Hilfe des Krankheitsverlaufs und anhand der Belastung mit schizophrenen Symptomen untersucht.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen, wurden Patienten mit einer Very-early-onset-Schizophrenie, also einem Beginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr gesondert betrachtet und mit der Early-onset-Gruppe verglichen. Dass Kinder mit einer Very-early-onset-Schizophrenie in einer Kinder- und Jugendpsychiatrie behandelt werden, kann als hinreichend sicher angenommen werden. Durch das lange Prodromalstadium und den häufig schleichenden Beginn bei schizophrenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, kann es vorkommen, dass Patienten mit Erkrankungsbeginn der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter erst im Erwachsenenalter und dann in Einrichtungen für Erwachsene wegen ihrer schizophrenen Erkrankung behandelt werden. Diese Gruppe mit Beginn im Kindes- und Jugendalter und Diagnosestellung im Erwachsenenalter könnte sich bezüglich der Charakteristika der schizophrenen Erkrankung von der Gruppe unterscheiden, bei der Beginn und Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter fallen, sodass die Gruppe der Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie als vollständig und damit eher als repräsentativ gelten kann.

Da nach der Literaturdurchsicht Jungen häufiger an Schizophrenie erkranken als Mädchen und ein schlechteres Outcome haben und bei Erwachsenen Männer früher als Frauen an einer Schizophrenie erkranken, ferner Kinder mit einem niedrigen IQ eine schlechte Prognose einer schizophrenen Erkrankung aufweisen, untersuchen wir, ob Jungen mit Schizophrenie einen niedrigeren IQ

haben als Mädchen.

1.2 Hypothesen

1. Männliche Jugendliche erkranken häufiger an einer schizophrenen Erkrankung als weibliche.
2. Jungen erkranken früher an einer Schizophrenie als Mädchen und weibliche Jugendliche.
3. Männliche schizophrene Erkrankte weisen häufiger einen chronischen Verlauf auf als weibliche.
4. Bei an Schizophrenie erkrankten Jungen findet man eine höhere Symptombelastung als bei den weiblichen Betroffenen.
5. An Schizophrenie erkrankte Jungen weisen einen niedrigeren IQ auf als Mädchen mit Schizophrenie.

2. Literaturübersicht

2.1 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich Inzidenz, Prävalenz und Alter bei Beginn der Schizophrenie

Verschiedene Studien zeigen auf, dass die Inzidenz einer Schizophrenie bei beiden Geschlechtern über das ganze Leben betrachtet vergleichbar ist (HÄFNER, 2003; FOLNEGOVIC et al., 1994; VAZQUEZ-BARQUERO et al., 1995a; DE SALVIA et al., 1993; ROBINS et al., 1984; SALOKANGAS, 1993; HAMBRECHT et al., 1994). Im Widerspruch dazu werden immer mehr Studien veröffentlicht, deren Ergebnis darauf hinweist, dass das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, bei Männern höher ist (WATTIE et al., 1985; HÄFNER et al., 1989; KENDLER et al., 1995; SARTORIUS et al., 1986; SHIMIZU et al., 1988; BLAND, 1984; MUNK-JØRGENSEN, 1986; COOPER et al., 1987; NI NULLAIN et al., 1987; STROMGREN, 1987; LEE et al., 1990; RING et al., 1991; IACONO et al., 1992; BEISER et al., 1993; GOLDACRE et al., 1994; CANNON et al., 1998; DUNCAN, 1998; WERRY, 1992). Je strenger die diagnostischen Kriterien angewandt werden, desto mehr Männer verglichen mit Frauen erkranken an einer Schizophrenie (LEWINE et al., 1984). LEWIS legte 1992 das DSM-III-R zu Grunde und stellte eine 1,3-fach höhere Inzidenz bei Männern fest. Erklärt wird die Differenz mit den Forderungen des DSM-III-R, dass eine 6-monatige Dauer der Erkrankung vorliegen muss, bevor die Diagnose einer Schizophrenie gestellt werden darf, und dass die Symptome nicht von affektiven Symptomen begleitet sein dürfen, die in Richtung Depression oder Manie weisen. Damit werden Frauen häufiger von der Diagnose einer Schizophrenie ausgeschlossen. Mit dem RDC (Research Diagnostic Criteria) erzielten RING et al. 1991 ein ähnliches Ergebnis. Sie konnten auch zeigen, dass die Odds Ratio für eine atypische, wahrscheinliche oder kurze Schizophrenie und für die schizoaffektive Psychose für Frauen höher lag als für Männer. Werden alle Formen zusammengefasst, gleichen sich die jährlichen altersstandardisierten Inzidenzen an. HAMBRECHT et al. (1994) führten eine Studie mit strengen methodischen Maßstäben durch. Die Gruppe konnte keine unterschiedlichen Inzidenzen bei Männern und Frauen nachweisen unabhängig davon, wie eng die Diagnose Schizophrenie angewandt wurde. Die gleiche Gruppe wertete die Literatur zu diesem Thema bis 1991 aus und fand einen Trend zu einer höheren Inzidenz bei Männern. In einer Übersicht von WAHL und HUNTER (1992) wird ein Geschlechterverhältnis von 2:1 zwischen Männern und Frauen genannt. USALL et al. (2001) fanden in ihrer Stichprobe ebenfalls ein Verhältnis von 2:1 zwischen den männlichen und weiblichen Patienten.

Beim Erkrankungsalter während der Kindheit und Jugendzeit wird die größte geschlechterabhängige Differenz bezüglich der Inzidenzen bei den Very-early-onset-Formen bei Erkrankung vor dem Alter von 13 Jahren registriert, das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt hierbei 2,5:1 (BETTES und WALKER, 1987; GREEN und PADRON-GAYOL, 1986; RUSSELL et al., 1989). Das Verhältnis fällt bei den 13- bis 15-jährigen geringer aus (BETTES und WALKER, 1987; EGGERS, 1978; WERRY et al., 1991).

Dass bei den Erwachsenen Männer im Schnitt 3 bis 5 Jahre früher an einer Schizophrenie erkranken, ist ein immer wieder gefundenes Resultat in zahlreichen Studien (HÄFNER, 2003; SALOKANGAS et al., 2003; MORIARTY et al., 2001; TAKAHASHI et al., 2000; SEEMANN, 2000; GUREJE et al., 1998; SA-

LEM und KRING, 1998; LARSTEN et al., 1996; ALBUS und MAIER, 1995; BERATIS et al., 1994; FARAONE et al., 1994; HAMBRECHT et al., 1992; JABLENSKY et al., 1992; GOLDSTEIN et al., 1989; CHU et al., 1989; EATON, 1985; WATTIE et al., 1985; LORANGER, 1984; LEWINE, 1980). USALL et al. (2000) werteten die Literatur zu geschlechterspezifischen Unterschieden in der Schizophrenie und kamen auch zu dem Ergebnis, dass Männer früher an einer Schizophrenie erkranken als Frauen. Beachtung verdienen allerdings auch die Studien, die zeigen, dass es zwischen den Geschlechtern keinen Unterschied das Alter bei Beginn betreffend gibt (FOLNEGOVIC, 1994; KENDLER, 1995; SUVISAARI, 1998; FOLNEGOVIC-SMALC, 1990). In der ABC-Studie fanden HÄFNER et al. einen geschlechtsabhängigen, im Schnitt 3- bis 4-jährigen Altersunterschied (1993, 1994, 1998, 1998; HÄFNER, 2003). Gezeigt wurde auch, dass diese Differenz transkulturell besteht (VAZQUEZ-BARQUERO et al., 1995a; LÖFFLER et al., 1994; MENEZES, et al., 1993; HAMBRECHT et al., 1992; JABLENSKY et al., 1992; OHAERI, 1992; GUREJE, 1991; WESSELY et al., 1991; FOLNEGOVIC-SMALC, 1990; CETINGOK et al., 1990; SARTORIUS et al., 1986; LEWINE, 1981). Es existiert entsprechend verschiedener Veröffentlichungen bei diesem Unterschied keine Abhängigkeit von der Definition des Erkrankungsbeginns, d. h. das Ergebnis ist reproduzierbar unabhängig davon, ob man Beginn als erste Zeichen einer psychischen Störung, erste Zeichen einer psychotischen Störung, erste Behandlung oder als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie definiert (HÄFNER, 2003; HÄFNER et al., 1993; HÄFNER et al., 1991; HÄFNER et al., 1989; LORANGER, 1984). Auch bei Anwendung verschiedener Definitionen für die Erkrankung durch die Nutzung unterschiedlicher Diagnosesysteme konnte das Ergebnis mehrfach bestätigt werden (HÄFNER et al., 1989; LEWINE et al., 1980). Es konnte ferner ausgeschlossen werden, dass die frühere Diagnosestellung bei Frauen auf frühere Suche professioneller Hilfe durch Frauen oder ihre Familien zurückzuführen ist (HÄFNER, 2003; RIECHER-RÖSSLER und HÄFNER, 2000; SEEMAN, 1982; LEWINE et al., 1980; LEWINE et al., 1981). Auch nach der Korrektur der Geschlechtsunterschiede in der Altersverteilung persistiert die Altersdifferenz bei Erkrankungsbeginn (HÄFNER, 2003; FARAONE et al., 1994). In der ABC-Studie gelang es HÄFNER et al. wiederholt zu demonstrieren, dass bei den männlichen Erkrankten die Verteilungskurve des Alters bei Beginn, definiert als erstes Anzeichen einer psychischen Störung, einen einzigen markanten Gipfel bei 15 - 25 Jahren besitzt, während die Kurve bei den weiblichen Teilnehmern im Alter von 15 - 30 Jahren einen flacheren und breiteren Gipfel aufweist gefolgt von einem kleineren im Alter von 45 - 49 Jahren (HÄFNER 2003; HÄFNER et al., 1998; HÄFNER et al., 1998). Jenseits des 30-sten Lebensjahres kehrt sich die Odds Ratio um, sodass die Inzidenz über die Lebenszeit bei beiden Geschlechtern identisch bleibt. Das Lebenszeitrisiko ist bei Männern zwischen dem 40. und 44. Lebensjahr fast aufgebraucht, das der Frauen erst zwischen dem 50. bis 54. Lebensjahr. Diese Ergebnisse konnten von CASTLE und MURRAY weitgehend bestätigt werden (CASTLE et al., 1993), allerdings zeigten Frauen in diesem Fall einen dritten Gipfel in sehr hohem Alter. Männer wiesen bei dieser Gruppe einen einzigen Gipfel von der späten Jugendzeit bis zum Alter von 29 Jahren auf, Frauen einen im dritten Dezennium, einen kleineren zwischen 46 und 55 und einen letzten im Alter jenseits von 65 Jahren. Die Odds Ratio kehrt sich hier ab 40 Jahren zu Gunsten der Frauen um, in der Gruppe der über 75-jährigen beträgt sie 10:1. Aufgrund der Gruppe dieser sehr alten Patienten beträgt in dieser Studie das Durchschnittsalter bei Beginn der

Erkrankung bei Männern 31,2, bei Frauen 41,1 Jahre. Grundlage der Diagnostik war hierbei die Definition der Schizophrenie nach ICD-9. Die meisten Studien zu dieser Fragestellung beschränkten sich auf Patienten unter 60 Jahren (HÄFNER et al., 1998; HÄFNER et al., 1998, HÄFNER et al., 1993; HÄFNER et al., 1994). Ein Überwiegen der Frauen bei den late-onset-Formen definiert als Beginn im Alter von über 40 oder 45 Jahren gilt als unbestritten (HÄFNER, 2003; HÄFNER et al., 1998; HÄFNER et al., 1998; HÄFNER et al., 1993; HÄFNER et al., 1994; MARNEROS et al., 1984; HARRIS et al., 1988; PEARLSON et al., 1989; CASTLE et al., 1992; JESTE et al., 1995; LINDAMER et al., 1999). Das Relative Risiko einer Frau in diesem Alter an einer Schizophrenie zu erkranken ist doppelt bis drei Mal so hoch wie bei einem Mann (HÄFNER et al., 1998; HÄFNER et al., 1988).

Ein Ergebnis, das sich durch viele Studien konsequent durchzieht, bezieht sich auf die Abhängigkeit des bereits beschriebenen Altersunterschieds zwischen den Geschlechtern von der familiären Belastung mit Schizophrenie. GUREJE et al. (1998), SHIMUZU et al. (1989), ALBUS et al. (1994, 1995), KIROV et al. (1994), GORWOOD et al. (1995) DeLISI et al. (1994), KENDLER und WALSH (1995), ALBUS und MAIER (1995) und MURPHY et al. (1994) konnten zeigen, dass diese Altersdifferenz nicht mehr vorhanden war, wenn eine familiäre Belastung mit Schizophrenie besteht, am spätesten erkrankten Frauen mit negativer Familienanamnese für eine schizophrene Erkrankung. Besteht eine familiäre Häufung an Schizophrenie erkrankten Männer und Frauen ohne Altersunterschied bei Krankheitsbeginn. Der Erkrankungsbeginn liegt dann früher als bei Betroffenen ohne familiäre Belastung. In aktuelleren Studien konnte dieses Ergebnis von MESSAS et al. (2000) und KÖNNECKE et al. (2000) bestätigt werden. Auch sie untersuchten schizophrene Patienten mit familiärer Belastung und kamen zu dem Ergebnis, dass es unter den Untersuchten Frauen und Männern keine Unterschiede bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn gibt.

Es gibt Studien, in denen die Differenz bezüglich des Ersterkrankungsalters nicht direkt auf das Geschlecht zurückgeführt wird. JABLENSKY und COLE (1997) sehen den Unterschied vor allem mit dem Familienstand und der prä-morbiden Persönlichkeit der Betroffenen begründet. Sie führten 1997 eine Studie in 10 Ländern durch. Diese umfasste 778 männliche und 653 weibliche Teilnehmer. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung betrug 25,36 Jahre für Männer und 28,94 Jahre für Frauen. In ihrer Analyse konnten sie feststellen, dass die hauptsächliche Vorhersagevariablen für das Alter bei Krankheitsbeginn der Ehestand und die prä-morbide Persönlichkeit sind. Wenig Auswirkung hierauf haben die Familienanamnese und das Geschlecht an sich. Verheiratete Männer erkranken später an Schizophrenie als ledige. In einer Studie von HÄFNER et al. (1989) waren bei der ersten Einweisung in eine Klinik Frauen mehr als doppelt so häufig verheiratet wie Männer. Diese Tatsache wurde als Erklärung für den späteren Erkrankungsbeginn von Frauen herangezogen. HÄFNER et al. mussten 1989 feststellen, dass es bei Ledigen keinen Altersunterschied beim Beginn der Erkrankung gibt. Doch auch dieses Ergebnis blieb nicht unwidersprochen. CASTLE et al. zeigten 1998 mit Hilfe von Fallregisterdaten, dass trotz statistisch adäquater Berücksichtigung von Ehestand, prä-morbider Persönlichkeitsstörung und schlechter prä-morbider Arbeits- und sozialer Stellung Männer früher an einer Schizophrenie erkranken.

Tabelle 1 zeigt eine Literaturübersicht, Geschlechterunterschiede bezüglich Inzidenz, Prävalenz und Ersterkrankungsalter bei an Schizophrenie Erkrankten betreffend.

Autoren	Jahr	Stichprobenumfang	Diagnose	Ergebnisse
Salokangas	2003	3306	DSM-III-R	Männer erkranken früher als Frauen, jedoch nur bei der paranoiden Form
Usall et al.	2001	239	DSM-IV	Männer und Frauen im Verhältnis 2:1, Männer erkranken früher
Takahashi et al.	2000	848	ICD-9	Männer erkranken früher als Frauen
Eggers	1999	n = 44	DSM-IV	bei der Very-early-onset-Schizophrenie Verhältnis von Jungen zu Mädchen 1:0,76
Lindamer et al.	1999	n = 124	DSM-III-R DSM-IV	Frauen überwiegen bei der late-onset-Form (46 - 85 Jahre; 41 % der Frauen mit Schizophrenie late-onset, 20 % der Männer)
Häfner et al.	1998	232	ICD-8	gleiche Lebenszeitinzidenz bei Männern und Frauen; Männer erkranken 3 - 5 Jahre früher als Frauen; Frauen überwiegen bei der Late-onset-Form mit einem Beginn im Alter von über 40 - 45 Jahren
Cannon et al.	1998	n = 19124 (Gesamtstichprobe, nicht nur Schizophrenie)	ICD-8	Lebenszeitprävalenz bei Männern mit 2,2% höher als bei Frauen mit 1,8%
Kendler et al.	1995	n = 303	DSM-III-R	Lebenszeitprävalenz bei Männern 0,54 ± 0,06%, bei Frauen 0,28 + 0,04%; kein signifikanter Unterschied beim Ersterkrankungsalter
Faraone et al.	1994	n = 319	DSM-III ohne Altersbegrenzung	50,8% Männer, 49,2% Frauen; trotz Korrektur nach Geschlechterunterschieden in der Altersverteilung der Bevölkerung erkranken Männer 5 Jahre früher als Frauen
Beratis et al.	1994	n = 374	DSM-III-R	Männer erkranken im Schnitt 3 bis 5 Jahre früher als Frauen
Salokangas	1993	n = 186 (DSM-III), n = 158 (ICD-8)	DSM-III ICD-8	gleiche Lebenszeitinzidenz bei Männern und Frauen
Menezes	1993	n = 124	DSM-III-R	Männer erkranken 3,2 Jahre früher als Frauen, Differenz besteht transkulturell

Autoren	Jahr	Stichproben- umfang	Diagnose	Ergebnisse
Iacono et al.	1992	n = 175	DSM-III-R ICD-9 RDC Feigner et al. criteria 12-point flexible system of Carpenter	Inzidenz einer Schizophrenie bei Männern 2,64- bis 3,47-mal höher als bei Frauen (je nach diagnostischen Kriterien)
Wessely	1991	n = 130	DSM-III-R RDC the clinicians diagnosis of schizophrenia	Männer erkranken 3 bis 4 Jahre früher als Frauen, Differenz besteht transkulturell
Russel et al.	1989	n = 35	DSM-III	bei der Very-early-onset-Schizophrenie Geschlechterverhältnis von Jungen zu Mädchen von 2,2:1
Cooper et al.	1987	n = 89	ICD-9	Risiko an Schizophrenie zu erkranken bei Männern höher
Bland	1984	n = 6132	ICD-8	Risiko an Schizophrenie zu erkranken bei Männern höher: Verhältnis Frauen zu Männer 1:1,4; Erwartung zwischen Geburt und 79 Jahren an Schizophrenie zu erkranken für Männer 2,1%, für Frauen 1,7%.
Loranger	1984	n = 200	DSM-III	Männer erkranken im Schnitt 5,3 bis 5,6 Jahre (je nach Definition für den Erkrankungsbeginn) früher als Frauen

Literaturübersicht über Geschlechterunterschiede bezüglich Inzidenz, Prävalenz und Ersterkrankungsalter bei an Schizophrenie Erkrankten

Tbl. 1

2.2 Geschlechterspezifische Unterschiede in der Symptomatik

In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob sich eine schizophrene Erkrankung bei Männern und Frauen auch in ihrer Symptomatik voneinander unterscheidet. USALL et al. (2001) und auch HÄFNER (2003) kommen zu dem Ergebnis, dass es zwischen den Geschlechtern weder bezüglich der Symptomatik noch bezüglich des Diagnosetyps Differenzen gibt. HÄFNER (2003) führt die durch andere Untersucher gefundenen Unterschiede zwischen Männern und Frauen die Symptomatik betreffend auf nicht saubere Durchführung der Studien zurück, vor allem auf nichtrepräsentative Stichproben, Inhomogenität der Stichproben bezüglich Therapie, Alter und Erkrankungsdauer. Er untersuchte Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode und konnte keine Geschlechterdifferenzen bezüglich der Symptomatik nachweisen. Auch MUESER et al. (1990) konnten keine Geschlechterdifferenzen hinsichtlich der Symptomatik finden. CASTLE et al. (1999), MURRAY et al. (1998), MAGHARIOUS et al. (1998), SCHULTZ et al. (1997), COWELL et al. (1996), SHTASEL et al. (1992) HAAS und SWEENEY (1992), LEWINE (1980), RING et al. (1991), GOLDSTEIN et al. (1988), PONGUE-GEILE et al. (1987/88) und KAY et al. (1986) wiesen nach, dass bei Männern mehr negative Symptome zu finden sind. LEUNG et al. (2000) führen die Ergebnisse bezüglich der Verteilung negativer und positiver Symptome bzw. der affektiven Symptome zum Teil zurück auf den medikamentösen Status (höhere Dosen typischer Neuroleptika führen zu einer stärkeren Ausprägung der negativen Symptome), auf die diagnostische Stringenz (bei Benutzung strengerer Kriterien Ausschluss von Frauen mit affektiven Symptomen), auf das Erkrankungsstadium (Anstieg negativer Symptome mit zunehmendem Alter) und auf den Stichprobenbias (inadäquater Stichprobenumfang, Überrepräsentation von Männern, Stichproben mit nur stationären Patienten und damit den schwerer erkrankten Frauen).

Auch bei den positiven Symptomen gibt es widersprüchliche Ergebnisse. HÄFNER (2003), RING et al. (1991) und SCHULTZ et al. (1997) fanden keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Ausprägung positiver Symptome. Der gleichen Meinung sind KENDLER et al. (1995), SHTASEL et al. (1992), DWORKIN (1990), FENNIG et al. (1995), LINSTROM et al. (1994), ADDINGTON et al. (1996), VAZQUEZ-BARQUERO et al. (1996). CASTLE (1999) hingegen beschreibt eine höhere Frequenz an positiven Symptomen bei Frauen. LINDAMER et al. (1999) beobachteten, dass in der Gruppe jenseits des 46. Lebensjahres Frauen schwerer an positiven Symptomen erkranken.

Umstritten ist ebenso, dass Frauen mit Schizophrenie mehr affektive Symptome aufweisen (HÄFNER et al., 1994; KENDLER et al., 1995; SHTASEL et al., 1992; LINSTROM et al., 1994; ADDINGTON et al., 1996). CASTLE (1999) konnte bei Frauen eine höhere Rate an affektiven Störungen nachweisen. Auch SZYMANSKI et al. (1995), RING et al. (1991), GOLDSTEIN et al. (1988), MCGLASHAN et al. (1990), FRANZEK et al. (1990), SZYMANSKI et al. (1995), LEWINE (1981), haben bei Frauen mehr affektive Symptome (wie Dysphorie, Depression, Irritabilität, Feindseligkeit, inadäquaten Affekt, Impulsivität), atypische psychotische, paranoide oder bipolare psychotische Symptome, häufiger sexuell inadäquates oder bizarres Verhalten und sexuelle Wahnvorstellungen beobachtet. In der Stichprobe von SZYMANSKI et al. (1995), es handelte sich hierbei um Erstmanifestationen einer Schizophrenie, zeigten Männer signifikant häufiger unlogisches Denken, weniger Angst, inadäquaten Affekt und seltener bizarres Verhalten als Frauen. ANDIA et al. (1995) stellten fest, dass bei ihren

Patienten Frauen häufiger unter einer paranoiden oder desorganisierten Schizophrenie leiden, bei Männern die undifferenzierte vorherrscht. GOLDSTEIN et al. (1988) beobachteten bei Frauen häufiger Verfolgungswahn. Frauen haben eine höhere Inzidenz für bipolare Störungen (CUTTING et al., 1978; SUSSER et al., 1994; MALHOTRA et al., 1998). MARNEROS (1984) untersuchte Erstaufnahmen mit Schizophrenie. Er stellte fest, dass mehr Frauen als Männer Symptome ersten Ranges nach SCHNEIDER entwickeln. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist besonders ausgeprägt für akustische Phänomene. In einer Querschnittstudie konnten GUR et al. (1996) genauer differenzieren, dass Symptome ersten Ranges nur bei Frauen unter 35 Jahren häufiger auftreten als bei Männern. Jenseits dieser Grenze verschwindet der Unterschied. RECTOR et al. (1996) wiesen nach, dass in ihrer Studie 78% der Frauen verglichen mit 54% der Männer unter akustischen Halluzinationen litten. GUR et al. (1996) konnten auch feststellen, dass mit zunehmendem Alter mehr spezifische und unspezifische psychopathologische Symptome bei Frauen zu beobachten waren, bei Männern hingegen nahmen nur die spezifischen bis ins achte Dezennium zu. Lässt man die älteste Gruppe außer Acht, so ist über alle Altersstufen die Schwere der Symptome bei Männern ausgeprägter. Bis ins hohe Alter zeigen Frauen in der Stichprobe von GUR et al. (1996) weniger negative Symptome. Auch SHTASEL et al. (1992) fanden, dass Männer in höherem Maße an negativen Symptomen erkranken, die Ausprägung der positiven Symptome aber bei beiden Geschlechtern gleich ist. LINDAMER et al. (1999) hingegen beobachteten, dass in der Gruppe jenseits des 46. Lebensjahres Frauen schwerer an positiven Symptomen erkranken.

Frauen sind bei Patienten mit schizoaffektiven Störungen zahlreicher vertreten als Männer, außerdem stehen bei ihnen häufig bipolare Störungen und affektive Erkrankungen differentialdiagnostisch zur Debatte (BARDENSTEIN et al., 1990). Auffällig ist auch die Tatsache, dass bei Anwendung verschiedener Diagnosesysteme Frauen häufiger als Männer unterschiedliche Diagnosen erhalten (LEWINE et al., 1984; BURBACH et al., 1984; COPOLOV et al., 1990). Bei mehreren Aufenthalten kommt es bei Frauen häufiger zu einer Revision der Erstdiagnose von einer Schizophrenie weg, bei Männern zu einer Schizophrenie hin (CHEN et al.; 1996).

BETTES und WALKER (1987) konnten bei der Early-onset-Schizophrenie keine Beeinflussung der Symptomatik durch das Geschlecht finden.

2.3 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der prämorbid- den Belastung

Schizophrene Männer haben vor Krankheitsbeginn mehr soziale Defizite als Frauen mit Schizophrenie (MOLDIN, 2000; WEISER et al., 2000; ANDIA et al., 1995; CHILDERS und HARDING, 1990; MUESER et al., 1990a; MCGLASHAN und BARDENSTEIN, 1990). In zahlreichen Studien konnte mit verschiedenen Skalen gezeigt werden, dass Männer vor Erkrankungsbeginn schlechtere Scores erzielen (COWELL et al., 1996; SHTASEL et al., 1992; HÄFNER et al., 1993; DWORKIN, 1990; CHILDERS und HARDING, 1990; LARSEN et al., 1996; FOERSTER et al., 1991). Männer wiesen in der präschizophrenen Phase eine schlechtere Funktion im zwischenmenschlichen Bereich, schlechtere Leistungen in der Schule und am Arbeitsplatz, einen häufigeren Schul- und Arbeitsplatzwechsel und ein niedrigeres Energieniveau auf (LARSEN et al., 1996).

CROW et al. (1995) fanden, dass kognitive Störungen, Sprach- und Leseprob-

leme eingeschlossen, häufig bei präschizophrenen erkrankten Menschen anzutreffen waren mit einem Trend zu schwerwiegenderer Ausprägung bei den Männern. Auch HOFF et al. (1991) berichteten über schlechtere Ergebnisse hinsichtlich Sprachfluss und verbalem Lernen bei Männern. Frauen erreichen schlechtere Resultate, werden Aufmerksamkeit und Wahrnehmung untersucht (PERLICK et al., 1992). In einer Übersicht von Studien über den Intelligenzquotienten bei Schizophrenen fanden AYLWARD et al. (1984), dass prämorbid IQ-Defizite bei Männern ausgeprägter waren als bei Frauen. Niedrigere prämorbid IQs korrelierten mit einem früheren Alter bei Beginn der Erkrankung. Auch ANDIA et al. (1995) stellten fest, daß Frauen einen höheren Level an prämorbid Funktion erreichen, sie weisen einen besseren Ausbildungsstand auf und sind häufiger verheiratet vor Ausbruch der Schizophrenie.

ROSENFELD (2000) unterscheidet in der prämorbid Phase der Schizophrenie zwischen einer externalisierenden Erkrankung und einer internalisierenden Erkrankung. Die externalisierende Form beinhaltet antisoziales Verhalten und Drogenmissbrauch und ist häufiger bei Männern anzutreffen. Die internalisierende Form betrifft mehr Frauen und zeichnet sich aus durch Ängstlichkeit und Depression. Über das gehäufte Vorkommen von Ängstlichkeit, inadäquatem Affekt und bizarrem Verhalten bei Frauen im Vergleich zu Männern mit Schizophrenie berichten auch SZYMANSKI et al. (1995). HÄFNER (2003) zieht aus den Veröffentlichungen zu prämorbid Geschlechterdifferenzen den Schluss, dass ähnlich zum Verhaltensmuster gesunder Kinder Jungen mehr externalisierende Züge in der präschizophrenen Phase zeigen wie Hyperaktivität, körperliche und verbale Aggression, Mädchen hingegen mehr internalisierende, introvertierte Züge wie Schüchternheit, sozialen Rückzug, depressive Stimmung und soziale Angst.

Eine retrospektive Studie ergab ebenfalls, dass Jungen vor Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung in der 7. bis 12. Klasse am häufigsten durch unangepasstes Verhalten auffallen, während Mädchen vom Kindergarten bis zur 6. Klasse sich besonders passiv verhalten und noch bis zum Schulabschluss introvertiert sind (WATT, 1978). In einer prospektiven Studie wurde festgestellt, dass Jungen in der Schule durch aggressives Benehmen auffallen, Mädchen hingegen zeigen Anhedonie und Rückzugssymptome (JOHN et al., 1982). In die gleiche Richtung gehen Ergebnisse, die sich auf die prospektive National Child Development Study stützen: Jungen reagieren ohne adäquaten Anlass mit Feindseligkeit gegenüber Erwachsenen und Peer-Gruppen, zeigen unkonsequentes Verhalten und Rastlosigkeit, Mädchen hingegen fallen durch Desinteresse, Rückzug, Depression und Missachtung der Erwachsenenwerte auf (CROW et al., 1995; DONE et al., 1994). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten JONES et al. (1994) in ihrer prospektiven Studie fest, dass Kinder beider Geschlechter vor Ausbruch einer Schizophrenie sich zurückziehen, gerne alleine spielen und sozial ängstlich reagieren, sie beobachteten bei den männlichen Betroffenen kein asoziales Verhalten.

Verhaltensauffälligkeiten in der präschizophrenen Phase manifestieren sich bei Mädchen mehrere Jahre später als bei Jungen (CROW et al., 1995).

2.4 Geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie der Schizophrenie

MELTZER et al. (1997) gingen der Frage nach, ob sich Geschlechter- und Altersunterschiede auch beim Erfolg einer medikamentösen Therapie finden lassen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es bei therapieresistenten Formen kei-

nen Altersunterschied beim Beginn der Erkrankung gibt. Betrachtet man lediglich die Fälle, die auf die neuroleptische Therapie ansprechen, findet man wieder den bekannten früheren Beginn bei Männern. Die Gruppe mit schlechtem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie erkrankt früher an Schizophrenie als die Gruppe mit gutem Ansprechen. Das Ergebnis stützt die Theorie, dass es bei den schwereren Verläufen der Schizophrenie, die mit einem früheren Beginn, einem mangelnden Ansprechen auf Neuroleptika und einer schlechten Prognose assoziiert sind, keinen Geschlechtsunterschied beim Beginn der Erkrankung gibt. In einer neueren Studie untersuchte SALOKANGAS (2004) in einer Stichprobe von 4338 Patienten mit nach DSM-III-R diagnostizierter Schizophrenie die benötigten neuroleptischen Dosen bei Männern und Frauen und kam zu dem Ergebnis, dass Männer unabhängig vom Alter, das heißt in allen Altersgruppen, höhere Dosen an Neuroleptika benötigten, um eine ausreichende Therapie der Schizophrenie zu erzielen als Frauen.

2.5 Geschlechterspezifische Differenzen bezüglich des Krankheitsverlaufs

USALL et al. (2000) werteten die Literatur zu geschlechterspezifischen Unterschieden bei an Schizophrenie Erkrankten aus und kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen vor allem im Kurzzeitverlauf einen benigneren Krankheitsverlauf zeigen als Männer. USALL (2003) untersuchte zum Teil mit anderen Mitarbeitern 200 nach DSM-IV als schizophren diagnostizierte Patienten über 2 Jahre. Sie konnten einen signifikant besseren Verlauf bei Frauen feststellen. Männer waren in diesem Zeitraum häufiger hospitalisiert. Bei den Männern und Frauen, die in diesem Zeitraum nur einen stationären Aufenthalt aufwiesen, waren die Männer länger stationär.

Sowohl ANGERMEYER et al. (1989) als auch GOLDSTEIN (1988) beschreiben ebenfalls, daß Frauen weniger häufig stationärer Betreuung bedurften und weniger lange Krankenhausaufenthalte aufweisen als Männer.

HÄFNER (2003) konnte im Verlauf über 5 Jahre keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich des Verlaufs feststellen. Beim Outcome bezüglich eigenem Einkommen, Ehe oder stabiler Partnerschaft und Anstellung in einem Beruf weisen Frauen bessere Ergebnisse auf (HÄFNER, 2003).

Im Langzeitverlauf fand HÄFNER (2003) keine Geschlechterdifferenzen.

2.6 Die Östrogenhypothese und andere Erklärungsansätze für die geschlechtsspezifischen Differenzen

Dass Frauen bei Erstmanifestation einer Schizophrenie mehrere Jahre älter sind als Männer, hat bereits KRAEPELIN 1909 beschrieben. Seitdem ist diese Tatsache in mehr als 50 Studien bestätigt worden. Auf der Suche nach einem Erklärungsmodell schied psychosoziale Ansätze aus, da sich der Altersunterschied transkulturell nachweisen ließ (HAMBRECHT et al., 1992). Es boten sich biologische Besonderheiten an. Unter besonderer Berücksichtigung des zweiten Erkrankungsgipfels unternahm man den Versuch, den Unterschied im Erkrankungsbeginn mit dem Hormon Östrogen zu erklären. RIECHER-RÖSSLER et al. (1994, 1998; RIECHER-RÖSSLER, 2002) stellten fest, dass bei Frauen mit schizophrener Erkrankung die Konzentration an Östradiol-17 β niedriger ist verglichen mit gesunden weiblichen Kontrollen. Dass die Östrogenkonzentration bei diesen Frauen sekundär durch die Einnahme von Neuroleptika oder durch eine stressbedingte Hyperprolaktinämie erniedrigt ist, erscheint unwahrscheinlich. Zum einen wurde schon lange vor der Einführung der Neuro-

leptika über einen Hypoöstrogenismus bei schizophrenen Frauen berichtet (KRAEPELIN, 1909; KRETSCHMER, 1921), zum zweiten kann man bei Frauen mit anderen schweren psychiatrischen Erkrankungen diese Hormonstörung nicht beobachten (RIECHER-RÖSSLER, 1998). Auch waren es RIECHER-RÖSSLER et al. (1994), die beobachteten, dass eine Korrelation zwischen der Östradiol-17 β -Konzentration und der schizophrenietypischen Psychopathologie besteht. Diese Beobachtung wurde ebenfalls schon sehr früh gemacht. KRAFFT-EBING (1896) beschrieb eine Psychose kurz vor oder während der Menstruation, in der Phase also, in der die Östrogenspiegel am niedrigsten sind, und KRAEPELIN (1909) schuf sogar den Begriff der „Menstruationspsychose“. KRETSCHMER (1921) berichtete über Fälle von Schizophrenie in engem zeitlichen Zusammenhang zu Ovarialoperationen, Schwangerschaft, Entbindung und zur Peripartalzeit. Es gibt deutliche Hinweise, dass die in der Schwangerschaft vorhandenen hohen Östrogenspiegel, die das 200-fache der normalen Östrogenkonzentration erreichen können, mit einem verminderten Risiko einer schizophrenen Episode im Rahmen einer Schizophrenie einhergehen, während der prämenstruelle Östrogenabfall, der Abfall nach der Geburt eines Kindes und die Zeit nach der Menopause ein hohes Risiko dafür bergen (HÄFNER et al., 1993; LUGGIN et al., 1984; HALLONQUIST et al., 1993; GATTAZ et al., 1994; RIECHER-RÖSSLER et al., 1994; TRIXLER et al., 1995; CHANG und RENSHAW, 1986). TRIXLER et al. (1995) untersuchten die Verhältnisse während und unmittelbar nach einer Gravidität. Von 919 betroffenen Frauen machten 0,32% eine psychotische Episode während der Schwangerschaft durch, wohingegen 11,9% innerhalb der ersten 6 Monate post partum eine Episode entwickelten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Zeit nach der Geburt nicht nur für die Schizophrenie als eine Phase erhöhten Risikos gilt. KENDELL et al. (1987) stellte fest, dass in den ersten 3 Monaten nach einer Geburt 3,4% der Frauen mit einer Schizophrenie in der Vorgeschichte stationär behandelt werden mussten, während sich der Anteil der Frauen mit einer unipolaren Depression, die in dieser Zeit stationäre Betreuung benötigten, auf 13,3%, bei denen mit einer bipolaren affektiven Störung sogar auf 21,4% belief. Diese Beobachtung konnte auch von MCNEIL (1987) bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass schizophrene Frauen während der Phasen des Menstruationszyklus, die mit einem niedrigen Östrogenspiegel einhergehen, eine schwerere Psychopathologie bieten, die sich während der Phasen mit hohen Spiegel n bessert (HALLONQUIST et al., 1993; RIECHER-RÖSSLER et al., 1994a). Die Spezifität dieser Assoziation konnte dadurch verdeutlicht werden, dass sich kein Zusammenhang zwischen Östrogenspiegeln und depressiven Symptomen nachweisen ließ (RIECHER-RÖSSLER et al., 1994b). Eine andere Studie bestätigte diese Ergebnisse, indem sie aufzeigte, dass stationäre Einweisungen mit entsprechend dem Menstruationszyklus niedrigen Östrogenspiegeln mit einer ausgeprägteren Psychopathologie, aber nicht mit mehr depressiven Symptomen zusammenhingen (HÄFNER et al., 1993; RIECHER-RÖSSLER et al., 1993). GATTAZ (1994) konnte feststellen, dass Frauen, die in einer Phase des Zyklus eingewiesen werden, die mit niedrigen Östrogenspiegeln einhergeht, signifikant niedrigerer Dosen an Neuroleptika bedürfen als solche in einer Phase mit hohen Spiegel n. Er zog daraus die Schlussfolgerung, dass die ansteigenden Östrogenspiegel den Bedarf senken. COHEN et al. (1999) untersuchten den Zusammenhang zwischen Beginn der Pubertät und Beginn einer schizophrenen Erkrankung bei Frauen und kamen zu dem Ergebnis, dass eine frühe Pubertät mit einem späteren Ausbruch assoziiert ist, auf

der anderen Seite ein später Beginn der Pubertät den Anfang der Schizophrenie vorzuziehen scheint. Dieselbe Gruppe konnte zeigen, dass Frauen zwischen 20 und 40 Jahren, dem Alter mit den höchsten Östrogenspiegeln, deutlich weniger an medikamentöser neuroleptischer Therapie bedurften als Frauen in der Menopause mit Schizophrenie.

HÄFNER et al. (1991) vermuteten den „neuroleptischen“ Effekt des Östrogens in einer antidopaminergen Wirkung, wie sie den „typischen“ Neuroleptika wie dem Haloperidol zu Grunde gelegt wird. Sie untersuchten den Einfluss des Östrogens auf dopaminabhängige Vorgänge am Tiermodell. An Ratten studierten sie die Effekte von unterschiedlichen Dosen an Östradiol auf die Haloperidol-induzierte Katalepsie, das heißt auf ein durch Dopaminrezeptorenblockade hervorgerufenes Verhaltensmuster und auf die mit dem Dopaminantagonisten Apomorphin stimulierten dopaminabhängigen Verhaltensweisen, nämlich orale Stereotypien, Sitzverhalten und Putzen. Erwartet wurde eine Verstärkung der Haloperidol-induzierten Katalepsie und eine Abschwächung der durch Apomorphin hervorgerufenen Verhaltensweisen durch einen dopaminantagonistischen Effekt des Östradiol.

Die 44 weiblichen neugeborenen Ratten wurden in drei Gruppen unterteilt. Die aus 14 Tieren bestehende 1. Gruppe wurde am 6. postnatalen Tag ovariectomiert und erhielt nach einem festgelegten Schema eine standardisierte Dosis an 17- β -Östradiol. Die zweite Gruppe von 13 Ratten wurde am gleichen Lebenstag ovariectomiert, erhielt aber nach dem definierten Schema Plazebo. Die letzte Gruppe wurde am 6. Tag scheinoperiert und erhielt Plazebo. Die erwartete Verstärkung der Haloperidol-induzierten Katalepsie blieb bei den mit Östradiol substituierten aus und es ist genau das Gegenteil zu erkennen, die ovariectomierten und mit Östrogen behandelten Ratten wiesen die stärkste Verminderung der Katalepsie aus ($p = 0,001$), die scheinoperierten Tiere mit erhaltender Ovarialfunktion zeigten eine schwächere, aber verglichen mit der ovariectomierten und mit Plazebo behandelten Gruppe eine immer noch auf dem 0,05-Signifikanzniveau verminderte Katalepsie.

Das Apomorphin-induzierte Verhalten, orale Stereotypien und Putzverhalten, wurden bei den ovariectomierten, östradiolbehandelten Tieren signifikant zur Normalität hin verändert. Beim Sitzverhalten weisen zwar die Ergebnisse in Richtung der Hypothese, erreichen aber keine Signifikanz.

Ganz ähnliche Experimente führte dieselbe Gruppe mit erwachsenen weiblichen Ratten durch. Die Ergebnisse stimmten mit den an neugeborenen Tieren erhobenen tendenziell überein, waren aber durchweg schwächer, obwohl die Plasmaspiegel an Östrogen teilweise 15-fach höher waren bei den erwachsenen Ratten. Um sich diesen Sachverhalt zu erklären wurde nach Dekapitation der Ratten die striatale Bindung des Dopaminantagonisten [3 H]-Sulpirid untersucht. Es fanden sich bei den neugeborenen Tieren keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Bindungsstellen, aber die Dissoziationskonstante bei den mit Östradiol behandelten Tieren war 2,8-mal höher als in der Plazebogruppe. Das weist auf eine geringere Affinität für die [3 H]-Sulpiridbindung, das heißt für einen Dopaminrezeptorliganden bei den behandelten Tieren hin. Bei den erwachsenen Tieren gab es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse, die bei den neugeborenen und den erwachsenen Ratten erzielt werden, geben einen starken Hinweis auf die „strukturelle“ Wirkung physiologischer Östradiolkonzentrationen auf das dopaminerge System während der prä- und postnatalen Entwicklung des Gehirns (HÄFNER et

al., 1991).

Das überraschende Ergebnis bezüglich der Haloperidol-induzierten Katalepsie lässt sich damit erklären, dass der Einfluss des Östrogens durch eine Down-Regulation der Dopaminrezeptoren und durch Verringerung der Rezeptoraffinität hervorgerufen wird, sodass sowohl die durch Dopaminagonisten als auch die durch Dopaminantagonisten induzierten Effekte abgeschwächt werden. PAOLO (1994) wertete bereits veröffentlichte Studien über den Einfluss der Sexualsteroiden auf den Hirnstoffwechsel von Dopamin aus und zog auch die Schlussfolgerung, dass die akute Exposition zu Östradiol auf Membranebene die Affinität der präsynaptischen D2-Rezeptoren im Striatum vermindert, sodass vermehrt Dopamin ausgeschüttet und das Verhalten aktiviert wird.

Weiter gingen KULKARNI et al. (2002) in ihrer methodisch einwandfreien Studie, in der sie trotz kleiner Stichprobe nachweisen konnten, dass eine zusätzliche Gabe von Östrogen zur neuroleptischen medikamentösen Therapie das Ansprechen auf die Behandlung forciert. Die Gruppe hat doppel-blind, placebo-kontrolliert und randomisiert einer Gruppe von 36 Frauen im gebärfähigen Alter mit akuter Schizophrenie in der aktiven Phase der Erkrankung über 28 Tage zusätzlich zu ihrer hauptsächlich aus Risperidon bestehenden neuroleptischen Therapie transdermal Placebo, 100 µg oder 50 µg Östradiol appliziert. An Tag 4, 7, 14, 21 und 28 wurden standardisierte Interviews mit Hilfe der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) (KAY et al., 1987) durchgeführt und die Psychopathologie beurteilt. Ferner wurden Hormonspiegel von Östrogen, Progesteron, Prolactin, Testosteron, luteinisierendem und follikelstimulierendem Hormon an diesen Tagen bestimmt. Die ausgeprägtesten Verbesserungen zeigte die mit 100 µg Östrogen substituierte Gruppe von Frauen. Das Ergebnis ist sowohl gegenüber der Placebogruppe als auch gegenüber der Gruppe mit niedriger dosiertem Östrogen statistisch deutlich signifikant. Zwischen der 50-µg-Gruppe und der Placebogruppe ist die Differenz nicht signifikant. Das Ergebnis gilt am deutlichsten für die positiven Symptome, aber auch für die negativen und die allgemeinen Symptome. Bei den Prolaktinbestimmungen fällt auf, dass die Gruppe mit der höheren Östrogendosis über höhere Prolaktinspiegel verfügt als die beiden anderen Gruppen, sodass KULKARNI et al. (2002) vermuteten, dass die Wirkung des Östrogen auf die Psychopathologie über das Prolaktin vermittelt sein könnte. Als Erklärungsansatz boten sie auch an, dass Östrogen direkte, dem Haloperidol ähnliche neuroleptische Effekte aufweist (DI PAOLO et al., 1981), indem es zum Beispiel schnelle Membranaktionen an den präsynaptischen D2-Rezeptoren hervorruft (DI PAOLO, 1994; McDERMOTT et al., 1994). Es konnte auch in Tierstudien nachgewiesen werden, dass Östrogen die 5HT_{2A}-Rezeptordichte beeinflusst und so die atypischen Neuroleptika nachahmt (SUMNER und FINK, 1998). Ebenfalls von KULKARNI et al. (2002) angesprochen wurde die Möglichkeit, dass Östrogen die Wirkung von Neuroleptika verstärkt, indem es über Beeinflussung des mikrosomalen Metabolisierungssystems der Leber die Medikamentenspiegel anhebt oder die Resorption verbessert (YONKERS et al., 1992).

Der Nachweis von Östrogenrezeptoren im limbischen System führte zu der Erkenntnis, dass das Hormon neuromodulatorische Eigenschaften besitzt, und hatte intensive Untersuchungen des Östrogens zur Folge. Es konnten die im weiteren Text folgenden Eigenschaften nachgewiesen werden.

Östrogen verbessert den cerebralen Blutfluss und die Glucosemetabolisierung (RASGON et al., 2001). Östradiol-17β beeinflusst das Splicing der RNA von

Dopamin-D2-Rezeptoren und reduziert über diesen Mechanismus die Gesamtmenge an cDNA für Dopamin-D2-Rezeptoren (GUIVARC'H et al., 1998; KUKSTAS et al., 1991). Damit wird die bereits von HÄFNER et al. (1991, 1993) beobachtete Downregulation der Dopaminrezeptoren im striatalen Bereich bei den mit Östrogen behandelten Ratten erklärt.

SUMNER und FINK (1998) konnten zeigen, dass Östradiol-17 β auch die Expression und die Rezeptordichte des Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptors steigert, während die Expression und die Rezeptorbindung des Serotonin-5HT_{1A}-Rezeptors unter einer Therapie mit Östradiol-17 β reduziert wird (PECINSTHOMPSON und BETHEA, 1999; RAAP et al., 2000). Es gibt weitere Hinweise, dass die Ursachen der Schizophrenie nicht nur in der Hyperaktivität dopaminergere Bahnen liegen könnten, sondern auch in einer Störung der serotonergen und glutaminergen Bahnen (VOLLENWEIDER, 1998; BUSATTO und KERWIN, 1997; ABI-DARGHAM et al., 1997; JAVITT und ZUKIN, 1991; TAMMINGA, 1998; STAHL, 1998, 2001a,b; MCEWEN et al., 1998; DE BATTISTA et al., 1999; GARCIA-SEGURA et al., 2001; KUHL, 2002; FINK und SUMNER, 1996). Östrogen erhöht die Dichte von 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT) im cerebralen Kortex, im Nucleus Accumbens, im Caudatus und Putamen (FINK et al., 1998). In einer Übersicht von MCEWEN et al. (1997) ergeben sich Hinweise, dass weibliche Ratten höhere zentrale 5-HT-Spiegel, eine höhere Synthese und einen höheren Umsatz an 5-HT aufweisen als männliche Tiere. Es konnte auch gezeigt werden, dass Östrogen die Bildung exzitatorischer Synapsen im Hippokampus fördert und die glutaminerge Neurotransmission in den Hippokampus verstärkt. Dem Hormon wurde daher eine psychoprotektive Wirkung zugesprochen (FINK et al., 1996).

Zusammenfassend scheint also Östrogen schnell wirksame, kurzfristige Effekte auf Membranen zu haben, indem es die Funktion dopaminergere und serotonergere Synapsen beeinflusst, und langsamer in Gang kommende, langfristige, genetische Wirkungen zu besitzen, indem es die Transkription und Synthese von Dopamin- und Serotoninrezeptoren verändert (auch DI PAOLO, 1994; WONG et al., 1996). Da das dopaminerge und serotonerge System bei der Schizophrenie involviert sein sollen, könnte Östradiol-17 β den Verlauf der Erkrankung durch Beeinflussung der beiden Systeme modulieren.

Bereits 1996 konnten CHAN et al. zeigen, dass Östrogen vor neuronalem Untergang nach einem nekrotischen Insult schützt. In vivo und in vitro wird Zelltod durch Deprivation von Serum, β -Amyloid, Exotoxine und oxidativen Stress durch die Anwesenheit von Östradiol-17 β verhindert (VEDDER et al., 1999). Die neuroprotektive Wirkung des Östradiol-17 β kann teilweise auf seine Bindung an Östrogenrezeptoren zurückgeführt werden. Östradiol-17 β erhöht die Konzentration von cAMP in neuronalen Zellen. cAMP bedingt die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors cAMP-responsives Element-bindendes Protein (CREB) (HAUS-SEUFFERT und MEISTERERNST, 2000). CREB ist involviert beim Wachstum der dendritischen Fortsätze, bei der vermehrten Expression von Neurotensin und bei der neuronalen Depolarisation. Eine vermehrte Phosphorylierung von CREB ist assoziiert mit einer erhöhten Resistenz gegenüber ischämischen cerebralen Insulten. Bei der Schizophrenie könnte CREB eine Rolle spielen, weil es einen der Messenger des intracellulären Signaltransduktions-Pathways darstellt, der von den meisten Dopamin- und Serotoninrezeptoren benutzt wird (KÖLSCH und RAO, 2002). Die Dopamin-D2-Rezeptoren beispielsweise können von CREB aktiviert werden (Yan et al., 1999). Polymorphismen im CREB-Gen wurden mit Schizophrenie in Zusam-

menhang gebracht (KWANISHI et al., 1999). Zusätzlich zu cAMP können auch die MAP- und die CAM-Kinase CREB phosphorylieren. Diese Wege der Phosphorylierung werden ebenfalls durch Östradiol-17 β beeinflusst (GREEN und SIMPKINS, 2000). Es scheint, dass CREB ein Schlüsselfaktor der Signaltransduktionswege darstellt, die durch Östradiol-17 β vermittelt werden (KÖLSCH und RAO, 2002).

Bindung von Östrogen an seinen Rezeptor beeinflusst die Expression mehrerer Gene wie die neurotrophischer Faktoren, beispielsweise des BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF fördert und unterhält die Expression von Dopamin-D3-Rezeptoren. BDNF-Genvarianten scheinen mit Schizophrenie assoziiert zu sein (KÖLSCH und RAO, 2002).

Die Expression des Protoonkogens bcl-2 wird ebenfalls von Östradiol-17 β beeinflusst. Das bcl-2-Gen besitzt östrogensensitive Elemente in seiner Promotor-Region (GREEN und SIMPKINS, 2000). Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Östradiol-17 β die Expression dieses Proteins erhöht; es könnte so Zelltod verhindern (GARCIA-SEGURA et al., 1998; ZHENG und HENDRY, 1997). Bcl-2 kann bei der Schizophrenie involviert sein (JARSKOG et al., 2000).

Östradiol-17 β interagiert mit Glutamatrezeptoren wie den NMDA- und AMPA-Rezeptoren (POZZO-MILLER et al., 1999). Eine Dysfunktion des glutaminergen Systems spielt bei der Schizophrenie mit negativen Symptomen eine Rolle (COYLE, 1996). Medikamente, die die NMDA-Rezeptor-Funktion verstärken, wie Glycin, d-Serin und d-Cycloserin, reduzieren negative Symptome bei Patienten mit chronischer Schizophrenie, die antipsychotische Medikamente erhalten (JAVITT, 1999).

GRIDLEY et al. (1997) konnten die antioxidative Wirkung von Östradiol-17 β an mit β -Amyloid inkubierten Zellen belegen. Sie zeigten auch, dass sich die hierfür benötigten Dosen lediglich im Nanobereich befanden. KÖLSCH et al. (2001) bestätigten dieses Ergebnis. Sie inkubierten neuronale Zellen mit dem neurotoxischen Oxysterol-24-Hydroxycholesterol. Mit Östradiol-17 β -Konzentrationen im Nanobereich konnten sie diese Zellen vor dem Zelltod schützen. Die neuroprotektive Wirkung des Östradiol-17 β lässt sich wahrscheinlich auf seine antioxidative Kapazität zurückführen. Oxidativer Stress scheint bei der Schizophrenie eine Rolle zu spielen, da eine erniedrigte totale antioxidative Kapazität im Plasma und eine erhöhte Produktion von Lipidperoxidationsprodukten im Blut und im Liquor von schizophrenen Patienten beschrieben sind (REPETTO et al., 1999; LOVELL et al., 1997; HERKEN et al., 2001; YAO et al., 1999).

Wie aus dem bisher Genannten hervorgeht, haben sich aus verschiedenen Untersuchungen und Studien Anzeichen dafür ergeben, dass Östrogene organisierende, funktionsbeeinflussende, strukturierende und aktivierende Wirkungen auf das Gehirn besitzen, die einen relativen Schutz vor der Entwicklung einer Schizophrenie bieten und so mit verantwortlich sind für die Geschlechterunterschiede (SEEMAN, 1982; SEEMAN und LANG, 1990; SEEMAN, 1997; HÄFNER et al., 1993). Eigenschaften, die die Organisation des Gehirns betreffen, sollen dauerhaft sein, die aktivierenden Effekte akut und reversibel (GOLDSTEIN et al., 1999). Die Auswirkungen des Östrogens auf die cerebrale Struktur sind vor Abschluss der Hirnentwicklung von Bedeutung (HÄFNER et al., 1991, 1993). Wie wichtig Östrogen für die cerebrale Entwicklung ist, belegt die Tatsache, dass Zellen im Hypothalamus und im Bereich des limbischen Systems bei männlichen Embryonen eine Aromatase aufweisen, ein Cytochrom-

P450-Enzym, das für die Synthese von Östrogen aus Androstendion und Testosteron verantwortlich ist (LEPHART, 1996). Diese Aromatase konnte ebenso im Cortex, im Hippocampus, in der Hypophyse und im Mittelhirn nachgewiesen werden. Während der Embryonalentwicklung ist die Expression dieser Aromatase im männlichen Hirn von Ratten signifikant höher als im weiblichen Hirn, wahrscheinlich um den relativen Mangel an Östrogen zu kompensieren. Hohe Östradiol-17 β -Konzentrationen verbessern die Entwicklung des männlichen Gehirns (BEYER, 1999; HUTCHISON et al., 1995). Der relative Mangel an Östrogen und die Anwesenheit von Testosteron führen beim männlichen Geschlecht in der frühen Entwicklung zu einer verzögerten Reifung des ZNS. Männliche Gehirne weisen eine spätere Etablierung von neuronalen Verbindungen, der axonalen Myelinisation und der Lateralisierung von Hirnfunktionen (MCGONE, 1989; WITELSON, 1989; TAYLOR, 1969) auf. Die relative Unreife und die verzögerte Entwicklung könnten das männliche Gehirn anfälliger für frühe Insulte machen. Diese prä- und perinatalen Insulte wiederum könnten die Ursache für strukturelle Hirnanomalien sein. Eine Reihe von neuroanatomischen und MRT-Studien bezüglich Geschlechterunterschieden in Anomalien der Hirnstruktur zeigen mehr Pathologien bei Männern als bei Frauen (GOLDSTEIN, 1996; LEWINE und SEEMAN, 1995; CASTLE und MURRAY, 1991; ANDREASEN et al., 1990; BOGERTS et al., 1990; JOSIASSEN et al., 1990; ANDREASEN, 1986). Der frühere Erkrankungsbeginn beim männlichen Geschlecht führt zu einer stärkeren Störung der kognitiven und sozialen Entwicklung (USALL et al., 2001; HÄFNER, 2003). Die Folge ist eine zumindest kurz- und mittelfristig schlechtere Prognose (USALL et al., 2000; USALL et al., 2003). Sinkende Östrogenspiegel in der Menopause könnten zum zweiten Peak der Schizophrenie bei Frauen, zum vergleichbaren langfristigen Ausgang wie bei Männern und zur Aggravierung der Symptome im Alter beitragen (HÄFNER et al., 1991).

BOSSE und DI PAOLO (1996) studierten in einem Tiermodell die Verhältnisse in der Menopause und stellten fest, dass Ovariectomie die Dichte der striatalen und frontalen D1- und D2-Rezeptoren reduzierte ohne die Affinität zu tangieren. Beeinflusst wurde auch die Bindung der GABA-A-Rezeptoren in den efferenten Bahnen. Nach einer Östradiolbehandlung über zwei Wochen erwiesen sich die Veränderungen als reversibel. Der Östradiolabfall in der Menopause könnte also die Dopaminrezeptordichte vermindern und zu einem Ungleichgewicht der GABA-A-Rezeptoren im Striatum führen. Diese Veränderungen könnten zu einer höheren Rate an Schizophrenie führen.

Verschiedene Gruppen haben versucht die auffällig unterschiedliche Verteilung der Inzidenzen über die verschiedenen Altersgruppen und die differierenden klinischen Charakteristika damit zu erklären, dass Frauen und Männer zu verschiedenen Typen der Schizophrenie neigen (SALEM und KRING, 1998; CASTLE und MURRAY, 1993; MURRAY et al., 1992; GOLDSTEIN et al., 1990; SEEMAN, 1982). CASTLE und MURRAY (1993) unterscheiden in ihrer Studie mit einer Stichprobe von Erstmanifestationen drei Gruppen: einen entwicklungsneurologischen Typ (vorwiegend männlich), einen schizoaffektiven Typ (fast vollständig weiblich) und einen paranoiden Typ (gleiches Geschlechterverhältnis). Auch GOLDSTEIN et al. (1990) haben einen ähnlichen Ansatz gewählt. Eine ihrer Gruppen, die doppelt so häufig bei den Männern zu verzeichnen war, ist charakterisiert durch eine schlechte prämorbid Anpassung, abgeflachten Affekt, eine nur schwache familiäre Belastung und eine überwiegende Geburtszeit im Winter. Eine andere Gruppe, die doppelt so häufig bei Frauen

anzutreffen war, war gekennzeichnet durch Dysphorie, Verfolgungswahn, eine höhere familiäre Belastung und eine vorwiegend nicht im Winter liegende Geburtszeit.

Die entwicklungsneurologische bzw. konnatale Schizophrenie entspricht in etwa KRAEPELINS (1896) Originalkonzept der Dementia praecox mit einem frühen Krankheitsbeginn und einer schlechten Prognose. Von dieser Schizophrenieform sind vorwiegend junge Männer betroffen. CASTLE und MURRAY (1993) hoben eine Form der entwicklungsneurologischen Schizophrenie heraus. Diese zeichnet sich aus durch einen frühen Krankheitsbeginn, negative Symptome, eine familiäre Belastung mit Schizophrenie, Geburtskomplikationen, diskrete motorische Anomalien, kognitive Störungen, eine schlechte prämorbid Anpassung und eine schlechte Prognose. Sie stellten die These auf, dass die Ursache der entwicklungsneurologischen Form in einem Defekt oder in einer frühen exogenen Störung wie einer Infektion oder Geburtskomplikation liegt, die wiederum in einer cerebralen fetalen und neonatalen Entwicklungsstörung mündet. Männliche Individuen neigen mehr zu dieser schweren Form der Schizophrenie, weil ihr Nervensystem sich langsamer entwickelt und es stärker die Funktionen lateralisiert, sodass es frühe Hirninsulte weniger effektiv kompensieren kann.

Der zweite von CASTLE und MURRAY (1993) näher charakterisierte Subtyp ist die schizoaffektive Psychose mit Beginn im Erwachsenenalter. Frauen sind für diese Form anfälliger als Männer. Neben den bereits erwähnten Eigenschaften sind ferner typisch: affektive Symptome, eine positive Familienanamnese für affektive Störungen, eine bessere prämorbid Funktion und ein remittierender Verlauf. Betroffene dieser Gruppe haben eine geringere familiäre Belastung mit Schizophrenie, aber eine höhere für affektive Störungen. CASTLE und MURRAY (1993) stellten die These auf, dass die schizoaffektive Psychose aus einem affektiven Genotyp resultiert, der sich phänotypisch in einer Schizophrenie äußert, wenn eine pränatale virale Infektion oder andere Umweltumstände hinzukommen. Dieser Genotyp könnte in Form einer psychotischen bipolaren Störung, einer schizoaffektiven Störung oder einer Schizophrenie zum Ausdruck kommen je nachdem, welchen Umweltbedingungen diejenige Person ausgesetzt ist. TAKEI et al. (1993) verliehen dieser These Nachdruck, als sich in ihrer Studie herausstellte, dass Influenzaepidemien mit einer höheren Inzidenz der Schizophrenie einhergehen, aber einem äquivalenten Abfall affektiver Psychosen bei weiblichen Betroffenen. WOLYNIEC et al. (1993) lieferten in die gleiche Richtung weisende Ergebnisse: Sie zeigten, dass an Schizophrenie Erkrankte, die im Winter oder Frühling zur Welt kamen, den beiden Jahreszeiten, in denen Influenzainfektionen gehäuft vorkommen, häufiger manieähnliche Symptome entwickeln. Diese Beobachtung wiederum ist stärker bei Frauen zu machen (TAKEI et al, 1992, 1993).

Der dritte von CASTLE und MURRAY (1993) beschriebene Typ zeigt Ähnlichkeiten mit der als Paraphrenie bekannten Erkrankung. Der Typ manifestiert sich meist nach dem 60. Lebensjahr und betrifft hauptsächlich Frauen. Der dritte bei Frauen beobachtete Peak wird dieser Untergruppe zugeordnet. Diese Gruppe von Betroffenen soll den spätesten Beginn aufweisen, über einen hohen Anteil von sensorischen Defiziten verfügen, durch paranoide Züge und eine gute prämorbid Funktion gekennzeichnet sein.

WEINBERGER (1995) stellte eine andere Hypothese auf. Er vermutete, dass Schizophrenie eine Folge der Interaktion einer frühen Hirnschädigung mit den

späteren physiologischen cerebralen Reifungsprozessen ist. Das frühe Auftreten einer strukturellen Pathologie wird von neuropathologischen Studien gestützt, die dystope präalpha-Zellen in der entorhinalen Region des parahippocampalen Gyrus gefunden haben (JAKOB und BECKMANN, 1986; FALKAI et al., 1990). Normalerweise haben diese Zellen ihre Migration bis zur Geburt abgeschlossen. Beweise dafür, dass die frühe Läsion nicht fortschreitet, liefert die fehlende Gliose in postmortem Studien. Schäden, die im oder nach dem dritten Trimester eine neuronale Inflammation oder Degeneration verursachen, haben eine reaktive Gliose zur Folge (WADDINGTON, 1993). Eine Psychose tritt erst im jungen Erwachsenenalter auf, wenn die cerebralen Systeme, die psychotische Symptome vermitteln können, eine gewisse Reife erreicht haben. Die höhere Prävalenz an pränatalen Infektionen, Geburtskomplikationen, das häufige Vorkommen der Geburt im Winter oder am Frühlingsanfang, die gestörte prä-morbide Funktion, die diskreten motorischen Auffälligkeiten und neurologischen soft Signs bei Schizophrenen verglichen mit der Normalbevölkerung legen eine frühe cerebrale Läsion nahe, die für eine Schizophrenie prädisponiert, obwohl die eigentliche Psychose erst auftritt, wenn das Gehirn über eine ausreichende Reife verfügt (WADDINGTON, 1993; HEUMAN und MURRAY, 1992). Passend zu diesem Modell spielen Sexualhormone in der Pränatal- und Perinatalperiode eine Rolle in der regionspezifischen Geschlechtsdifferenzierung des Gehirns (HUTCHISON et al., 1994). Diese Tatsache wiederum ist verantwortlich für die unterschiedliche Empfindlichkeit der weiblichen und männlichen Gehirne für die frühen, die Schizophrenie begünstigenden Hirnläsionen.

Im späten entwicklungsneurologischen Modell wird angenommen, dass die Hirnanomalien, die zu einer Schizophrenie führen, später im Leben auftreten als bisher allgemein angenommen, nämlich besonders im Jugendalter. Während der normalen cerebralen Entwicklung ist in den ersten Lebensjahren ein ausgeprägter Anstieg der Synapsenzahl zu verzeichnen. Im Jugendalter kommt es dann zu einem kräftigen Abbau. Die anatomischen cerebralen Veränderungen, die sich während der Adoleszenz vollziehen, spiegeln die Fortschritte in der kognitiven Entwicklung wider. Diese Veränderungen sind aber auch verantwortlich für die abnehmende neuronale Plastizität (JERNIGAN et al., 1991). FEINBERG (1982) glaubt, dass die Entwicklung einer Schizophrenie aus einem pathologischen Abbau der Synapsen resultiert, legte sich allerdings bezüglich des Charakters dieser Störung nicht näher fest. HOFFMAN und DOBSCHA (1989) drückten sich genauer aus, indem sie davon ausgingen, dass ein übermäßiger Abbau der Synapsen im präfrontalen Cortex eine schizophrene Erkrankung zur Folge hat. Noch konkreter werden KESHAVAN et al. (1994) nach ihrer Literaturdurchsicht. Sie nahmen an, dass es dann zu einer Schizophrenie kommt, wenn ein massiver Abbau der kortiko-kortikalen und kortiko-subkortikalen Synapsen des präfrontalen Kortex stattgefunden hat. Besonders betroffen wären hierbei die exzitatorischen, glutaminergen afferenten Synapsen zu den präfrontalen, pyramidalen Neuronen. Das wiederum hat zur Folge, dass die präfrontalen Efferenzen abnehmen, sodass Symptome einer Schizophrenie auftreten. Eine ganz ähnliche Auffassung vertritt auch SAUGSTAD (1994). Er geht von einem späten, vom Reifungsprozess abhängigen, übermäßigen Abbau von exzitatorischen, glutaminergen Synapsen aus. Als genauen Zeitraum vermutet er die Phase des physiologischen Abbaus dieser Synapsen, also das Jugendalter. Die Folge ist eine herabgesetzte neuronale Erregbarkeit bei einer Schizophrenie. KESHAVAN et al. (1994) stellten auch die Hypothese auf, dass

es gleichzeitig zu einem verminderten Abbau von Synapsen in subkortikalen Strukturen wie dem Nucleus lenticularis kommt.

Es besteht die Möglichkeit, dass die geschlechtsspezifische Reduktion der Synapsendichte mit verantwortlich ist für einige Geschlechterunterschiede bei der Schizophrenie. Dass Sexualhormone den Synapsenabbau während der Pubertät beeinflussen haben ARNOLD und GORSKI (1984) nachgewiesen, indem sie Tierstudien ausgewertet haben. Sexualhormone beeinflussen die neuronale Proliferation und den Abbau von Synapsen geschlechtsspezifisch. Auch wurde von NAFTOLIN et al. (1990) gezeigt, dass Östrogen die Neurogenese und die Synaptogenese fördert. Auf diese Weise könnte das Östrogen einen übermäßigen Synapsenabbau verhindern und so für den späteren Erkrankungsbeginn bei Frauen verantwortlich sein.

FLOR-HENRY (1978, 1990) macht die unterschiedliche Organisation der cerebralen Hemisphären von männlichen und weiblichen Gehirnen für die Geschlechterunterschiede bei der Schizophrenie verantwortlich. Die Wirkung der Sexualhormone Östrogen und/oder Testosteron auf die cerebrale Entwicklung könnte zu einer unterschiedlichen Organisation führen. Bei Männern kommt es hierbei zu einer geringeren Rate, aber einem höheren Grad an Lateralisierung (BUFFERY, 1971; GESCHWIND und GALABURDA, 1985; McGLONE, 1980). Die Folge hieraus ist eine effizientere dominante linke Hirnhälfte bei Frauen und eine effizientere nichtdominante rechte Hemisphäre bei Männern. Die Rate der Lateralisierung der sprachlichen Funktionen auf die dominante linke Hirnhälfte und der Funktionen des räumlichen Sehens auf die nichtdominante rechte ist bei Männern langsamer, aber geschieht letztendlich zu einem höheren Grad. Das weibliche Gehirn ist symmetrischer aufgebaut. Bereits MACCOBY und JACKLIN (1974) konnten zeigen, dass Mädchen früher und besser Sprachkenntnisse erwerben, während Jungen beim räumlichen Sehen bessere Ergebnisse erzielten. Das stimmt überein mit der besseren Funktion der dominanten Hirnhälfte bei weiblichen Individuen und einer besseren Funktion der nicht dominanten Hemisphäre bei männlichen. FLOR-HENRY (1990) suchte die Ursache der Schizophrenie in einer Dysfunktion der dominanten frontotemporalen Hirnregion. Seiner Meinung nach ist die Schizophrenie häufiger bei männlichen Individuen anzutreffen, weil diese über eine schwächere dominante Hemisphärenfunktion verfügen und weil bei ihnen die Hirnlateralisation stärker ausgeprägt ist. Affektiven Störungen soll eine Dysfunktion der nichtdominanten frontotemporalen Region zu Grunde liegen. Sie sollen häufiger unter den Frauen zu finden sein, weil bei ihnen die nichtdominante Hemisphärenfunktion schwächer ist. Die unterschiedliche Hemisphärenfunktion bei den Geschlechtern beeinflusst nicht nur die Neigung eine Schizophrenie zu entwickeln, sondern auch ihre Ausprägung. Männer prädisponiert sie zu einem früheren Erkrankungsbeginn und zu einer schlechteren Prognose, weil sie linksseitige Hirninsulte nicht so gut kompensieren können. Die im Vergleich zum männlichen Geschlecht weniger effektive Funktion der nichtdominanten Hirnhälfte bei Frauen hat eine Schizophrenie mit einer stärkeren Ausprägung affektiver Symptome zur Folge. Der Tatsache, dass sie zu einem geringeren Grad lateralisieren und über eine stärkere Funktion der linken Hemisphäre verfügen, verdanken Frauen den späteren Beginn und die bessere Prognose einer schizophrenen Erkrankung. Mit zunehmender Reife nimmt die Vulnerabilität der Männer für eine Schizophrenie ab. Das führt zu dem umgekehrten Geschlechterverhältnis im Alter. Es ist möglich, dass die höhere Inzidenz bei älteren Frauen

darauf zurückzuführen ist, dass diese zu einer Variante einer bipolaren Störung neigen, die durch schizophrenieähnliche Symptome gekennzeichnet ist.

3. Methodik

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelangten folgende Instrumente und Methoden zur Anwendung:

1. Instrument zur retrospektiven Erfassung des Erkrankungsbeginns einer Schizophrenie: IRAOS (HÄFNER et al., 1990)
2. Instrument zur Erhebung der Psychopathologie: Brief psychiatric Rating Scale (BPRS) (OVERALL und GORHAM, 1962)
3. Erfassung des Intelligenzquotienten: HAWIK und HAWIE
4. Diagnostische Kriterien nach ICD-10 (DILLING et al., 1991)
5. Statistische Auswertung mit den jeweils notwendigen statistischen Tests mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 9 (BÜHL und ZÖFEL, 2000)

3.1 Instrument zur retrospektiven Erfassung des Erkrankungsbeginns einer Schizophrenie (IRAOS)

Zur retrospektiven Analyse des Erkrankungsbeginns wurde eine von unserer Arbeitsgruppe für das Kindes- und Jugendalter modifizierte Version des IRAOS (HÄFNER et al., 1990) verwendet. Bisherige Untersuchungen endogener Psychosen bezüglich des Verlaufs beschränkten sich im wesentlichen auf den Zeitpunkt der Erstaufnahme, den ersten Kontakt mit einer Behandlungseinrichtung oder eine klinische Exploration des Patienten über seine Vorgeschichte (HUBER et al., 1979; OLBRICH & STRAUSS, 1988). In Ermangelung einer „reliablen Erhebung auf der Basis operationalisierter Kriterien und eines standardisierten Instruments“ (HÄFNER et al., 1990) wurde das Instrument „IRAOS“ entwickelt. Das Inventar dient dazu, anhand standardisierter Items und einer zeitlichen Zuordnung, umfassende Daten über die prämorbidien Krankheitszeichen zu gewinnen und somit den zeitlichen Ablauf der Erkrankung möglichst von Beginn an zu erfassen. Dabei wird verschiedenen Faktoren wie Symptomen, Prodromi, sozialer Behinderung, sozialen Indikatoren des Erkrankungsbeginns und den bereits erfolgten Therapiemaßnahmen Rechnung getragen. Das IRAOS besteht aus fünf Sektionen und einem Zeitraster. Die Gütekriterien des IRAOS sind gekennzeichnet durch eine gute bis befriedigende Reliabilität (Interrater-Reliabilität, Test-Retest-Reliabilität) mit Kappa-Werten von 0,62 bis 1,00 (HÄFNER et al., 1990). Die Validität des Instruments stützt sich auf ein Expertenrating und auf seine Konstruktion in Anlehnung an Instrumente, die sich in zahlreichen Studien der WHO bewährt haben (SARTORIUS et al., 1986; JABLENSKY et al., 1980). Untersuchungen (HÄFNER, 1992; HÄFNER et al., 1992; HÄFNER et al., 1993) bestätigen die Eignung des Inventars u. a. zur Ermittlung des Erkrankungsbeginns und geschlechterabhängiger Faktoren im Rahmen epidemiologischer Fragestellungen.

Im IRAOS werden alle Episoden und Intervalle psychischer Störungen vom 12. Lebensjahr an ermittelt. Für unsere Patientengruppe wurde die Beobachtungs- und Erhebungszeitspanne vom Zeitpunkt der Geburt über das Kindergarten- und Grundschulalter hinaus ausgedehnt und - entsprechend der erweiterten Zeitachse des IRAOS - kodiert. Sie wurde gestützt auf von den Eltern erhobene Anamnesedaten und auf verfügbare Vorbefunde. Zur Erfassung der Krankheitsepisoden und ihrer zeitlichen Kodierung wurde in unserer Untersuchung die folgende Definition anhand des IRAOS zugrunde gelegt: eine Phase mit psychiatrischer Symptomatik, der 30 oder mehr symptomfreie Tage vorangehen und nachfolgen, wird als umschriebene Episode angesehen. Eine Phase deutlicher Symptomverstärkung wird auch dann als umschriebene Episode an-

gesehen, wenn die hier auftretende Symptomatik zu deutlichen Veränderungen im Verhalten, in der sozialen Kompetenz oder/und im Erleben führte, nachdem in den 30 Tagen vorher und nachher kein symptomfreier, aber doch ein Zustand relativer Stabilität vorhanden war (objektiv und subjektiv). Als Intervall wird die Periode zwischen den Episoden bezeichnet. Sie zeichnet sich durch eine meist vorhandene diskrete negative Restsymptomatik aus. Liegt ein chronisches Stadium mit langanhaltenden, jedoch nicht unbedingt irreversiblen negativen Symptomen vor, so spricht man von einem schizophrenen Residuum (ICD-10, 1991).

In unserem Kollektiv lag bei einem Patienten eine Episode vor, wenn er noch unbestreitbar produktiv-psychotische Symptome aufwies. Von einem Intervall wird ausgegangen, wenn keine produktiven Symptome und keine oder nur dezente negative bzw. unspezifische Symptome vorlagen. Im Residuum überwog eine ausgeprägte Minussymptomatik und der Erkrankungsbeginn lag mindestens zwei Jahre zurück.

3.2 Instrumente zur Erhebung der Psychopathologie: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Bei der Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS (GUY, 1976), handelt es sich um eine bewährte 18-Item-Skala, die nach einem halbstandardisierten Interview ausgefüllt wird (OVERALL und GORMAN, 1962). Die enthaltenen Items wurden aufgrund eines faktorenanalytischen Verfahrens aus einer sehr viel größeren Zahl von Items ausgewählt (ANDREASEN et al., 1991). Jedes Item wurde auf einer 7-Punkte-Skala eingeschätzt von Ausprägungsgrad 1 bis 7. Die 18 Items der Skala wurden in 5 Untergruppen zusammengefasst (Score Depression, Score Anergie, Score Denkstörung, Score Feindseligkeit, Score Aktivierung), die wiederum als Summe den BPRS-Gesamtscore bilden. Jeder Score wird als Summe der folgenden Items gebildet: Score Depression (4 Items: Nummer 1, 2, 5, 9), Score Anergie (4 Items: Nummer 3, 13, 16, 18), Score Denkstörung (4 Items: Nummer 4, 8, 12, 15), Score Feindseligkeit (3 Items: Nummer 10, 11, 14), Score Aktivierung (3 Items: Nummer 6, 7, 17).

Hinsichtlich der Interrater-Reliabilität finden BELL et al. (1992) für die Einzelitems der BPRS Werte zwischen 0,52 und 0,92. Diese Ergebnisse wurden bei der Untersuchung einer Gruppe von vorwiegend chronisch schizophren erkrankten Patienten erhoben (BELL et al., 1992). Nur die Items „Emotionaler Rückzug“ und „Manierismus“ fallen unter einen Wert von 0,6, der als Grenzwert für eine gute Interrater-Reliabilität angenommen wird (FLIESS, 1981).

Eine Einschätzung der Validität lässt sich anhand einer Reihe von Untersuchungen vornehmen, die z. B. eine Korrelation von 0,93 zwischen dem BPRS-Gesamtscore und der wesentlich ausführlicheren MSRPP von LORR (LORR und KLETT, 1966) finden.

3.3 Erfassung des Intelligenzquotienten: HAWIK und HAWIE

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene ist ein Individualtest für die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren. Er besteht aus 11 Untertests, 6 Verbaltests und 5 Handlungstests. Der Intelligenztest wurde nach dem Konzept von David Wechsler entwickelt. Der Verbalteil besteht aus den Untergruppen „allgemeines Wissen“, „Zahlennachsprechen“, „Wortschatz“, „rechnerisches Denken“, „allgemeines Verständnis“ und „Gemeinsamkeiten finden“, der Handlungsteil besteht aus den Untergruppen „Bilder ergänzen“, „Bilder ordnen“, „Mosaiktest“, „Figuren legen“, „Zahlen-Symbol-Test“.

Allgemeines Wissen

24 Fragen mit steigendem Schwierigkeitsgrad sollen beantwortet werden. Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband fünf aufeinanderfolgende Aufgaben nicht oder falsch beantwortet hat.

Zahlennachsprechen

Sieben Ziffernreihen, deren Ziffernzahl um je eine ansteigt, sollen nachgesprochen werden. In einem zweiten Durchgang werden Ziffernreihen in umgekehrter Reihenfolge nachgesprochen. Versagt der Proband zweimal bei derselben Ziffernreihe wird der Testteil abgebrochen.

Wortschatztest

32 Wörter mit ansteigender Schwierigkeit sind nacheinander zu erläutern, die Bedeutung der Wörter ist zu erklären. Nach fünf falsch oder nicht beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen.

Rechnerisches Denken

14 Aufgaben mit ansteigender Schwierigkeit in Form von Schlussrechnungen sollen mit einer Zeitgrenze von 120 Sekunden im Kopf gelöst werden. Dieser Test wird abgebrochen, wenn 3 Aufgaben innerhalb der angegebenen Zeitgrenze nicht gelöst wurden.

Allgemeines Verständnis

13 Fragen mit anwachsendem Schwierigkeitsgrad sollen beantwortet werden. Nach vier falschen oder unbeantworteten Aufgaben in Folge wird der Test abgebrochen.

Gemeinsamkeiten finden

Zu zwei vorgegebenen Begriffen muss der Oberbegriff benannt werden. Der Test wird nach vier falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge abgebrochen.

Bilder ergänzen

Der Test besteht aus 17 Bildvorlagen, auf denen jeweils ein bedeutsames Teil fehlt. Wenn der Proband drei aufeinanderfolgende Fragen innerhalb von 20 Sekunden nicht oder falsch beantwortet hat, wird der Test abgebrochen.

Bilder ordnen

10 Serien von Bildern (Kärtchen), die kleine Geschichten darstellen, sind jeweils logisch richtig zu ordnen. Wenn vier Aufgaben in Folge nicht gelöst wurden, wird dieser Test abgebrochen.

Mosaiktest

Neun mehrfarbige Würfel, bei denen die Seiten entweder einfarbig sind oder aus zwei farbigen Flächen bestehen, die durch die Diagonale der Eckpunkte getrennt sind, und neun Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln nachgebaut werden sollen. Die Muster haben anwachsende Schwierigkeitsgrade und damit unterschiedliche Zeitgrenzen innerhalb derer die Aufgaben zu lösen sind. Nach drei Fehlversuchen in Folge wird der Test abgebrochen.

Figuren legen

Vier einfache Puzzles mit asymmetrischen Teilen, die jeweils möglichst schnell zu einer Figur (Mann, Profil eines Kopfes, Hand, Elefant) zusammengesetzt werden müssen. Die benötigte Zeit wird gemessen.

Zahlen-Symbol-Test

Zahlen von 1 - 9 sind je einem Symbol zugeordnet. Der Proband lernt zunächst die Zuordnung und ergänzt dann aus einer Tabelle von 100 Ergänzungsfeldern so schnell wie möglich das jeweils dazugehörige Symbol. Nach 90 Sekunden wird der Test abgebrochen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Schablone.

In der Testdurchführung wechseln sich die Aufgaben des Verbal- und Handlungsteil ab. Die Testergebnisse werden anhand von Umrechnungstabellen normiert, da sie altersspezifisch sind. Das hauptsächliche Ergebnis des Tests ist der Intelligenzquotient (IQ) des Probanden. Die Intelligenz ist in der Bevölkerung normalverteilt und folgt somit der Gaußschen Glockenkurve. Innerhalb der ersten Standardabweichung nach oben und unten liegen jeweils 34% der Fälle. Wechsler definierte, dass jede Standardabweichung einer IQ-Änderung von 15 Punkten entsprechen solle und dass der Wert von 100 „durchschnittliche Intelligenz“ bedeutet, sodass 68% aller Personen einer Population einen durchschnittlichen IQ zwischen 85 und 115 haben. 95% haben einen IQ zwischen 70 und 130. Der HAWIE ist sehr zuverlässig mit einer internen Konsistenz der Untertests zwischen $r = 0,71$ und $r = 0,96$, für den Handlungsteil bei $r = 0,90$, für den Verbal- und Gesamtteil bei $r = 0,96$.

Um auch Probanden mit einem Alter von weniger als 16 Jahren zu untersuchen wurde der Intelligenztest für Erwachsene modifiziert und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder entwickelt (HAWIK), der bis zu einem Alter von 16 Jahren und 11 Monaten angewandt werden kann.

3.4 Die statistische Auswertung

Es wurden die üblichen statistischen Testverfahren verwendet. Angewandt wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Prüfung auf Normalverteilung. Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede wurden benutzt: Der Chi-Quadrat-Test bei einer Stichprobe und nominalskalierten Variablen, der t-Test für zwei unabhängige Stichproben bei normalverteilten Variablen, der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unverbundenen Stichproben und nicht normalverteilten Variablen, der Kruskal-Wallis-Test bei mehreren unverbundenen Stichproben und nicht normalverteilten Variablen. Bei signifikantem Ergebnis beim Kruskal-Wallis-Test zogen wir nach Prüfung auf Homogenität der Varianzen mit dem Levene-Test bei nicht gegebener Varianzgleichheit den Dunnett-C-Test, bei Varianzgleichheit den Scheffé-Test hinzu, um festzustellen, zwischen welchen Stichproben diese Unterschiede bestehen.

Die Ergebnisse von Signifikanzprüfungen wurden mit folgenden gebräuchlichen Beschreibungen präzisiert: $p < 0,05$ bedeutet signifikant, $p < 0,01$ entspricht hoch signifikant und $p < 0,001$ höchst signifikant, bei einem p zwischen 0,05 und 0,07 wird von einem Trend gesprochen.

Die Angabe von p-Werten erfolgt aufgrund der Problematik multiplen Testens in vielen Fällen als explorative Maßzahl und es wird deshalb nicht explizit hinsichtlich multiplen Testens korrigiert.

Alle notwendigen statistischen Auswertungen wurden von der Autorin der vorliegenden Arbeit durchgeführt unter Anwendung des Programms SPSS, Versi-

on 8, teilweise unter Anleitung des Dipl. Psychologen Markus Mittendorf. Die Power bzw. der Fehler zweiter Art (β -Fehler) wurde von Frau Dr. Heinzeln-Gutenbrunner (Mathematikerin an der Kinder- und Jugendpsychiatrie Marburg) berechnet.

3.5 Diagnostische Kriterien nach ICD-10

Die vorliegende Arbeit legt die diagnostischen Kriterien entsprechend der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 (DILLING et al., 1991) zu Grunde. Die Diagnosen wurden jeweils von einem erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiater gestellt.

Die Erkrankung Schizophrenie ist in der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) nach der WHO (1991) unter der Kategorie F20 eingeordnet und die schizoaffektiven Störungen unter F25. Gemäß diesen Vorgaben besteht eine Schizophrenie bei mindestens einem eindeutigen oder bei zwei oder mehr weniger eindeutigen Symptomen der weiter unten definierten Symptomgruppen 1 - 4 bzw. der Gruppe 5 - 8. Allerdings kann die Diagnose nur gestellt werden, wenn die Dauer der Symptome mindestens einen Monat beträgt.

Gruppe 1

Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedanken-
ausbreitung

Gruppe 2

Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen
auf Körper- oder Gliederbewegungen, bestimmte Gedanken, Tätigkeiten, Emp-
findungen oder Wahrnehmungen

Gruppe 3

Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein
Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Körperteil kommen

Gruppe 4

Anhaltender, kulturell unangemessener und völlig unrealistischer Wahn, wie
der, eine religiöse oder politische Persönlichkeit zu sein, übermenschliche Kräf-
te und Möglichkeiten zu besitzen (z. B. das Wetter kontrollieren zu können oder
im Kontakt zu Außerirdischen zu sein)

Gruppe 5

Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet entweder von
flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affek-
tive Beteiligung, oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, oder täg-
lich für Wochen oder Monate auftretend

Gruppe 6

Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss mit der Folge
von Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen

Gruppe 7

Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Bieg-

samkeit (flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor

Gruppe 8

„Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt (dies hat zumeist sozialen Rückzug zur Folge); es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Therapie verursacht werden

Im ICD-10 findet man diese Subtypen:

- F20.0 paranoide Schizophrenie
- F20.1 hebephrene Schizophrenie
- F20.2 katatone Schizophrenie
- F20.3 undifferenzierte Schizophrenie
- F20.4 postschizophrene Depression
- F20.5 schizophreses Residuum
- F20.6 Schizophrenia simplex

Die zweite Ziffer nach dem Punkt gibt Auskunft über die Verlaufsform:

- F20.x0 kontinuierlich
- F20.x1 episodisch, mit zunehmendem Residuum
- F20.x2 episodisch, mit stabilem Residuum
- F20.x3 episodisch remittierend
- F20.x4 unvollständige Remission
- F20.x5 vollständige Remission
- F20.x8 andere
- F20.x9 Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr, daher noch keine Aussage zum Verlauf möglich.

Die schizoaffektiven Psychosen findet man im ICD-10 unter der Kategorie F25. Sie sind definiert als „episodische Störungen, bei denen sowohl affektive als auch schizophrene Symptome in der gleichen Krankheitsphase auftreten, meistens gleichzeitig oder höchstens durch einige Tage getrennt“ (WHO, 1991).

4. Stichprobenbeschreibung

4.1 Rekrutierung der Stichprobe

Bei der vorliegenden Arbeit wurde von der Gesamtpopulation an Kindern und Jugendlichen ausgegangen, die zwischen dem 01. Mai 1991 und dem 30. November 1999 mit der Diagnose Schizophrenie oder schizoaffektive Störung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Philipps-Universität Marburg betreut wurden und von denen im Rahmen der Schizophreniestudie Daten erhoben wurden. Es handelte sich um insgesamt 246 Patienten. Von vornherein nicht in die Studie aufgenommen wurden 69 Patienten, bei denen eine positive Drogenanamnese vorlag oder die sich lediglich ambulant vorstellten, die erste Gruppe weil eine drogeninduzierte Schizophrenie nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte, die zweite aufgrund der nicht vollständigen Daten, bei ihnen fehlte das IRAOS. Ausgeschlossen wurden ferner 81 Patienten wegen unvollständiger Datenlage. Es handelte sich um Patienten, bei denen der Diagnosetyp nicht verschlüsselt wurde und um Patienten, bei denen zu Beginn bei einer Krankheitsdauer von weniger als 9 Monaten noch kein Verlauf festgelegt wurde, bei denen aber nach Ablauf der 9 Monate der Krankheitsverlauf nicht korrigiert wurde. Von den verbliebenen 96 Patienten musste bei 8 Patienten im Verlauf die Diagnose revidiert werden. Es war eine Patientin mit einer Zwangsstörung, 2 Patienten mit Asperger Autismus, ein Patient mit Oligophrenie und Pflöpfpsychose, die übrigen 4 Patienten litten unter einer affektiven Störung. In die Stichprobe gingen letztendlich 88 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie ein.

4.2 Geschlechterverhältnis und Ersterkrankungsalter

4.2.1 GESCHLECHTERVERHÄLTNIS

Die Stichprobe setzt sich aus 50 Jungen und 38 Mädchen zusammen.

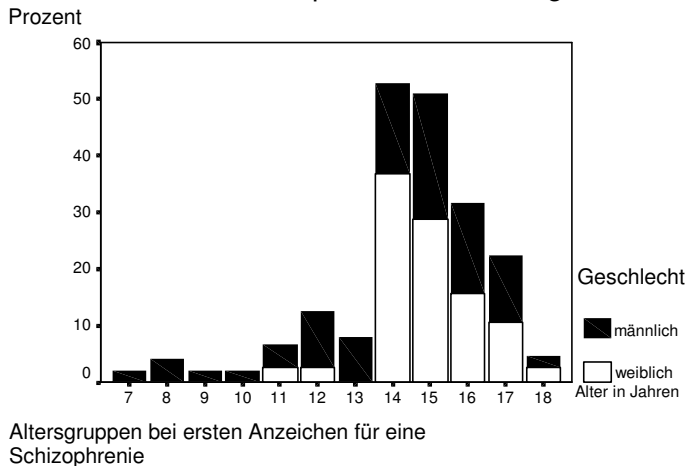
4.2.2 ERSTERKRANKUNGALTER

Die Altersverteilung der 88 Patienten bezüglich der ersten Symptome einer Schizophrenie ist Abbildung 1 (Abb.1) zu entnehmen. Das Durchschnittsalter beträgt $14,9 \pm 2,1$ Jahre.

Die Altersverteilung bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie geht aus Abbildung 2 (Abb.2) hervor. Das Durchschnittsalter beträgt hierbei $15,5 \pm 2,1$ Jahre.

Beim Auftreten erster Anzeichen für eine psychische Erkrankung waren die Patienten im Mittel $12,3 \pm 4,1$ Jahre alt, bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung $15,2 \pm 2,1$ Jahre alt.

Verteilung der Altersgruppen bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung



Darstellung zur besseren Übersicht in Altersgruppen (volle vollendete Lebensjahre)
Abb.1

Verteilung der Altersgruppen bei erster Aufnahme wegen einer Schizophrenie

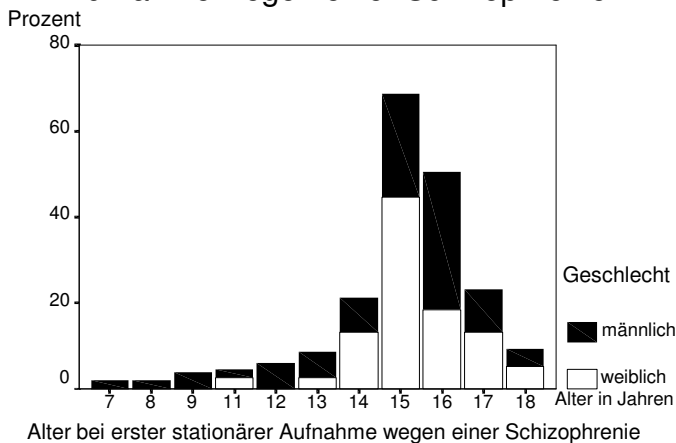


Abb.2

Darstellung zur besseren Übersicht in Altersgruppen (volle vollendete Lebensjahre)

4.3 Diagnosen

Zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie ergab sich folgende Verteilung der Diagnosen entsprechend der ICD-10-Klassifikation. Am häufigsten wurde der paranoide Typ diagnostiziert (n=65) gefolgt von der hebephrenen Schizophrenie (n=17), die katatone Schizophrenie war mit zwei Fällen, die undifferenzierte Schizophrenie und die Schizophrenia simplex mit je einem Fall, die schizoaffektive Störung mit zwei Fällen repräsentiert.

Die Diagnosenverteilung laut ICD-10 in unserer Stichprobe gibt Tabelle 2 (Tbl.2) wieder, die Verteilung innerhalb der beiden Geschlechter wird in Tabelle 3 (Tbl.3) veranschaulicht.

Diagnose	Anzahl	Prozentualer Anteil	Kumulierte Prozente
paranoide Schizophrenie	65	73,87	73,87
hebephrene Schizophrenie	17	19,32	93,19
katatone Schizophrenie	2	2,27	95,46
undifferenzierte Schizophrenie	1	1,14	96,60
Schizophrenia simplex	1	1,14	97,73
Gesamt	86	97,73	

Diagnostentyp nach ICD-10 (ohne die 2 Patientinnen mit schizoaffektiver Störung)

Tbl.2

Diagnose	Geschlecht			
	weiblich		männlich	
	Anzahl	Anteil in Prozent	Anzahl	Anteil in Prozent
paranoide Schizophrenie	25	65,79	40	80
hebephrene Schizophrenie	9	23,69	8	16
katatone Schizophrenie	2	5,26		
undifferenzierte Schizophrenie			1	2
Schizophrenia simplex			1	2
Gesamt	36	97,74	50	100

Verteilung der Diagnosen innerhalb der Geschlechter (ohne die 2 Patientinnen mit schizoaffektiver Störung)

Tbl.3

4.4 Krankheitsverlauf

Klassifiziert man den Krankheitsverlauf nach ICD-10, so fällt auf, dass kontinuierlich erkrankte Patienten überwiegen (n=45, 51,1%), bei 19 Patienten (21,6%) lag der Beobachtungszeitraum unter einem Jahr, sodass die Verlaufsform laut ICD-10 noch nicht endgültig festgelegt werden konnte. 17 Kinder und Jugendliche (19,3%) befanden sich in unvollständiger Remission, bei 4 Patienten (4,6%) lag der episodisch remittierende Typ vor, eine episodische Verlaufsform mit stabilem Residuum konnte man bei zwei (2,3%) und eine episodische Verlaufsform mit zunehmendem Residuum bei einem weiteren Patienten (1,1%) beobachten. In unserer Stichprobe befand sich kein einziger Patient mit einer vollständigen Remission.

4.5 Symptombelastung

Die Symptombelastung wird anhand des BPRS-Summenscores beim ersten Test, also bei Eintritt in die Studie, erfasst. Der Mittelwert der gesamten Stichprobe liegt bei $44,75 \pm 19,21$.

4.6 Kognitive Leistungsfähigkeit

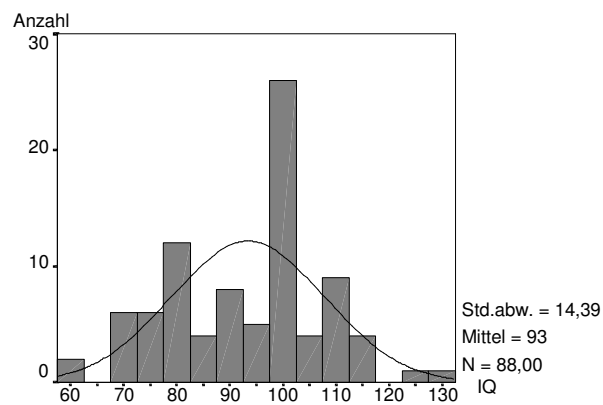
Die kognitive Leistungsfähigkeit wird mit Hilfe des Intelligenzquotienten quantifiziert. Der mittlere, nach Beginn der Erkrankung von Psychologen der Kinder- und Jugendpsychiatrie Marburg mittels HAWIE und HAWIE-K und Kaufman-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children, dt. Version) ermittelte IQ der Gesamtstichprobe liegt bei $93,43 \pm 14,39$. Für die Darstellung in einer Tabelle wurden die Kinder in folgende Gruppen eingeteilt: hohe Intelligenz, laut Definition einem IQ von 115 bis 129 entsprechend, durchschnittliche Intelligenz, einem Wert von 85 bis 114 entsprechend, niedrige Intelligenz, entsprechend einem IQ von 70 bis 84, leichte intellektuelle Behinderung, entsprechend einem IQ von

50 bis 69. Die resultierende Verteilung ist in Tabelle 4 (Tbl.4) dargestellt.

	Anzahl	Prozentualer Anteil	Kumulierte Prozente
leichte intellektuelle Behinderung	2	2,3	2,3
niedrige Intelligenz	24	27,3	29,5
durchschnittliche Intelligenz	57	64,8	94,3
hohe Intelligenz	5	5,7	100
Gesamt	88	100	

Verteilung des IQ der Stichprobe in Klassen

Tbl.4



Die Verteilung des IQ in der Stichprobe
Zum Vergleich wird die Normalverteilungskurve mit dargestellt

Abb.3

5. Ergebnisse

5.1 Geschlechterverhältnis

5.1.1 GESAMTE STICHPROBE

In unserer Stichprobe finden sich 50 männliche (56,8%) und 38 weibliche (43,2%) Patienten (Tbl.5). Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen beträgt 1:1,3. Der zahlenmäßige Unterschied zwischen den Geschlechtern ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p = 0,2$). Im folgenden wird die Stichprobe in zwei Gruppen unterteilt, die erste Gruppe umfasst die Betroffenen mit Very-early-onset-Schizophrenie, die zweite Gruppe die Kinder mit einem Erkrankungsbeginn ab dem vollendeten 14. Lebensjahr, die der ersten Gruppe als Early-onset-Gruppe gegenübergestellt werden.

Geschlecht	Häufigkeit	
	Anzahl	Prozentualer Anteil
weiblich	38	43,2
männlich	50	56,8
Gesamt	88	100

Geschlechterverteilung in unserer Stichprobe

Tbl.5

5.1.2 VERY-EARLY-ONSET-GRUPPE

16 Mädchen und 29 Jungen haben bei den ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung das 14. Lebensjahr noch nicht vollendet. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen liegt bei 1:1,8, der p-Wert im Chi-Quadrat-Test bei genau 0,05, es ergibt sich also ein deutlicher Trend dafür, dass in der Very-early-onset-Gruppe mehr Jungen an Schizophrenie erkranken als Mädchen, wenn man die ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung als Erkrankungsbeginn für die Schizophrenie definiert.

5 Mädchen und 13 Jungen werden vor dem vollendeten 14. Lebensjahr wegen einer psychischen Erkrankung stationärer Therapie zugeführt, das Geschlechterverhältnis beträgt 1:2,6 (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,059$). Es ist wieder ein Trend dafür erkennbar, dass in der Very-early-onset-Gruppe mehr Jungen an Schizophrenie erkranken als Mädchen, wenn man die erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Erkrankungsbeginn für die Schizophrenie definiert.

Erste Anzeichen für eine Schizophrenie findet man bei 2 Mädchen und bei 16 Jungen vor dem vollendeten 14. Lebensjahr, das Verhältnis beläuft sich auf 1:8 (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,001$). Das Resultat ist hoch signifikant: Es erkranken signifikant mehr Jungen als Mädchen in der Very-early-onset-Gruppe an einer Schizophrenie, wenn der Erkrankungsbeginn definiert wird als erste Anzeichen für eine Schizophrenie.

2 Mädchen und 11 Jungen werden vor dem vollendeten 14. Lebensjahr stationär mit einer Schizophrenie behandelt, hier liegt ein Geschlechterverhältnis von 1:5,5 vor (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,013$). Das Ergebnis ist ebenfalls signifikant: Es erkranken signifikant mehr Jungen als Mädchen in der Very-early-onset-Gruppe an einer Schizophrenie, wenn der Erkrankungsbeginn definiert wird als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie.

In der Very-early-onset-Gruppe erkranken signifikant mehr Jungen an einer Schizophrenie.

5.1.3 EARLY-ONSET-GRUPPE

Zum Vergleich wird die Early-onset-Gruppe, das heißt die Patienten mit einem Ersterkrankungsalter von mindestens 14 Jahren, auf gleiche Weise untersucht. Beim Alter bei ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung finden wir 22 Mädchen und 21 Jungen. Die Differenz in der Anzahl ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p = 0,879$), das heißt, der Unterschied in der Anzahl zwischen Mädchen und Jungen ist wahrscheinlich zufällig, Mädchen und Jungen erkranken gleich häufig an Schizophrenie, wenn als Grundlage des Erkrankungsbeginns die ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung dienen. Im Vergleich zur Gesamtpopulation liegt die gleiche Geschlechterverteilung vor, vergleicht man aber die Early-onset-Gruppe mit der Very-early-onset-Gruppe, weicht die Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen jedoch höchst signifikant voneinander ab (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p < 0,0001$). Legt man die ersten Anzeichen für eine psychische Krankheit als Definition für den Beginn der Schizophrenie zu Grunde, unterscheidet sich das Geschlechterverhältnis in der Very-early-onset-Gruppe signifikant von der Verteilung bei den Patienten mit einem Erkrankungsbeginn ab dem vollendeten 14. Lebensjahr.

Beim Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung finden sich 33 Mädchen und 37 Jungen. Der Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p = 0,633$). Der Unterschied in der Anzahl zwischen Jungen und Mädchen ist wahrscheinlich zufällig, Mädchen und Jungen mit Early-onset-Schizophrenie erkranken gleich häufig an Schizophrenie, wenn der Krankheitsbeginn als erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung definiert wird. Vergleicht man das Verhältnis der Mädchen und Jungen dieser Gruppe mit dem der Very-early-onset-Gruppe, so beobachtet man eine höchst signifikante Abweichung der beiden Gruppen bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Beginn der Schizophrenie (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p < 0,0001$): Das Geschlechterverhältnis in der Very-early-onset-Gruppe unterscheidet sich signifikant von dem in der Early-onset-Gruppe.

36 Mädchen und 34 Jungen erkranken an einer Schizophrenie ab dem vollendeten 14. Lebensjahr, werden für den Krankheitsbeginn die ersten Anzeichen für eine schizophrene Psychose zu Grunde gelegt. Der Unterschied bezüglich der Anzahl von Mädchen und Jungen erreicht keine Signifikanz (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p = 0,811$), das heißt, er ist wahrscheinlich zufällig. Mädchen und Jungen der Early-onset-Gruppe erkranken gleich häufig an einer Schizophrenie, wenn der Erkrankungsbeginn als die ersten Anzeichen für eine schizophrene Krankheit definiert wird. Vergleicht man das Verhältnis von Mädchen und Jungen mit dem in der Very-early-onset-Gruppe bei Definition des Krankheitsbeginns als erste Anzeichen für eine Schizophrenie, resultiert ein höchst signifikantes Ergebnis (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p < 0,0001$). Das Verhältnis von Jungen und Mädchen in der Very-early-onset-Gruppe weicht signifikant von dem in der Early-onset-Gruppe ab.

Bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose finden wir in dieser Gruppe 36 Mädchen und 39 Jungen, die ab dem vollendeten 14. Lebensjahr an einer Schizophrenie erkranken. Das Ergebnis ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$, $p = 0,729$), das heißt, die Differenz in der Anzahl von Jungen und Mädchen ist wahrscheinlich zufällig, Mädchen und

Jungen erkranken gleich häufig an Schizophrenie, wenn sie ein Alter von mindestens 14 Jahren aufweisen und der Krankheitsbeginn definiert wird als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie. Beim Vergleich zwischen dem Geschlechterverhältnis in der Very-early-onset-Gruppe und dem in der Early-onset-Gruppe erzielt man ein höchst signifikantes Resultat mit einem $p < 0,0001$ (Chi-Quadrat-Test, $df = 1$). Legt man die erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie als Definition für den Erkrankungsbeginn zu Grunde, unterscheidet sich das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen signifikant zwischen der Very-Early-onset-Gruppe und der Early-onset-Gruppe.

Bei Erkrankungsbeginn ab dem vollendeten 14. Lebensjahr gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl von Mädchen und Jungen, beide Geschlechter erkranken gleich häufig an einer Schizophrenie. Das Geschlechterverhältnis weicht signifikant vom Geschlechterverhältnis in der Very-early-onset-Gruppe ab.

5.2 Ersterkrankungsalter

5.2.1 GESAMTE STICHPROBE

Hinsichtlich des Erkrankungsalters, definiert als Alter bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung (1), als Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung (2), als Alter bei ersten Anzeichen für eine Schizophrenie (3) und als Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie (4, Tbl.6), zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Geschlechterunterschiede ($p(1) = 0,31$, $p(2) = 0,24$, $p(3) = 1,0$, $p(4) = 0,62$; Tbl.6). Allerdings liegt das Alter der Jungen in allen vier Fällen der Definition unter dem der weiblichen Betroffenen.

Altersmittelwerte bei Beginn der Erkrankung					
Geschlecht		Alter(1) in Jahren	Alter(2) in Jahren	Alter(3) in Jahren	Alter(4) in Jahren
weiblich	Mittelwert	12,8	15,3	15,4	15,8
	Standardabweichung	3,5	1,4	1,7	1,3
männlich	Mittelwert	11,9	14,6	15,0	15,2
	Standardabweichung	4,5	2,5	2,5	2,5
Mann-Whitney-U-Test p zweiseitig		$p = 0,31$	$p = 1,0$	$p = 0,24$	$p = 0,62$
Insgesamt	Mittelwert	12,3	14,9	15,2	15,5
	Standardabweichung	4,1	2,1	2,1	2,1

Alter(1) = Alter bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung

Alter(2) = Alter bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Psychose

Alter(3) = Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung

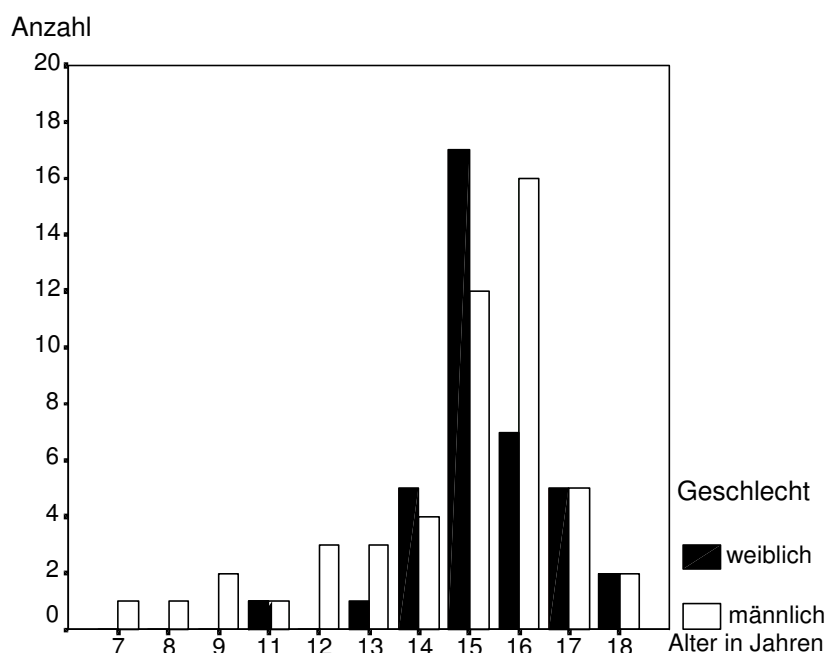
Alter(4) = Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose

Tbl.6

Bei beiden Geschlechtern finden sich vereinzelt im frühen Kleinkindalter Anzeichen für eine psychische Erkrankung, bei den Jungen liegt das niedrigste Alter bei 2,0 Jahren, bei den Mädchen bei 2,7 Jahre. Erste stationäre Aufenthalte wegen einer psychischen Störung werden bei den Mädchen mit 9,7 Jahren, bei den Jungen bereits mit 7,5 Jahren beobachtet.

Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung liegt bei den Patientinnen bei 12,8 Jahren mit einer Standardabweichung von

3,5 Jahren, der Mittelwert der männlichen Betroffenen bei $11,9 \pm 4,5$ Jahren. Die Altersverteilung weicht im Kolmogorov-Smirnov-Test in allen vier Fällen einer Definition für den Beginn der Erkrankung höchst signifikant von einer Normalverteilung ab ($p < 0,001$). Zur statistischen Auswertung wird also im Folgenden der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Test hinzugezogen. Bei gegebener kleiner Fallzahl bedienen wir uns der exakten Tests. Der Unterschied erreicht keine Signifikanz ($p = 0,506$). Früheste Anzeichen für eine Schizophrenie findet man bei Jungen bereits ab einem Alter von 7,5 Jahren, bei Mädchen ab 11,6 Jahren. Ebenso werden erste stationäre Aufenthalte wegen einer schizophrenen Erkrankung bei Jungen bereits in diesem Lebensalter, bei Mädchen wieder ab einem Alter von 11,6 Jahren registriert. Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung liegt bei Mädchen mit 15,3 Jahren (Standardabweichung 1,4 Jahre) über dem der Jungen mit $14,6 \pm 2,5$ Jahren. Auch diese Differenz wird nicht signifikant ($p = 0,504$). Die Altersmittelwerte bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung und wegen einer Schizophrenie liegen sowohl bei den Mädchen mit 15,4 bzw. 15,8 Jahren als auch bei den Jungen mit 15,0 Jahren bzw. 15,2 Jahren sehr nahe beieinander, weil es sich bei den meisten Kindern bei dieser psychischen Störung um die Schizophrenie handelt. Auch diese Differenz zwischen den beiden Geschlechtern ist minimal und kann bei unserem Stichprobenumfang keine Signifikanz erreichen ($p = 0,649$ bzw. $p = 0,958$).



Altersgruppen (vollendete volle Lebensjahre) bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie

Abb.5

Die beiden Jugendlichen mit schizoaffektiver Störung waren bei den ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung im Schnitt 14,5 Jahre alt (Standardabweichung 2,1 Jahre), bei den ersten Anzeichen für eine schizoaffektive Störung 16,5 \pm 0,7 Jahre alt, bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer psychi-

schen Erkrankung 15,0 Jahre alt und bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer schizoaffektiven Störung 17,0 Jahre alt.

5.2.2 VERY-EARLY-ONSET-GRUPPE

Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung liegt für die gesamte Very-early-onset-Gruppe bei $9,4 \pm 3,9$ Jahren, für die Mädchen bei $9,9 \pm 3,7$, für die Jungen bei $9,1 \pm 4,0$ Jahren, die Differenz ist nicht signifikant (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,104$; t-Test für unabhängige Stichproben, $df = 43$, $p = 0,504$). Beim Alter bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung beläuft sich der Mittelwert für beide Geschlechter auf $11,6 \pm 1,9$ Jahre, für die Mädchen auf $11,8 \pm 0,4$, für die Jungen auf $11,6 \pm 2,0$ Jahre (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,580$; t-Test für unabhängige Stichproben, $df = 16$, $p = 0,887$). $12,5 \pm 1,8$ Jahre bei den Mädchen und $11,6 \pm 2,1$ bei den Jungen beträgt der Mittelwert des Alters bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,456$; t-Test für unabhängige Stichproben, $df = 16$, $p = 0,405$), für die gesamte Gruppe liegt der Wert bei $11,8 \pm 2,0$ Jahren. Mit $12,7 \pm 1,5$ Jahren werden Mädchen und mit $11,3 \pm 2,2$ Jahren Jungen im Mittel wegen einer Schizophrenie stationär behandelt (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,877$; t-Test für unabhängige Stichproben, $df = 11$, $p = 0,418$), fasst man beide Geschlechter zusammen ergibt sich ein Mittelwert von $11,5 \pm 2,1$ Jahren.

In der Very-early-onset-Gruppe erkranken Jungen nicht signifikant früher als Mädchen.

5.2.3 EARLY-ONSET-GRUPPE

Der Mittelwert bei ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung beträgt bei den Patienten der Early-onset-Gruppe $15,2 \pm 1,0$ Jahre, bei den Mädchen $14,9 \pm 0,8$, bei den Jungen $15,6 \pm 1,0$ Jahre. Laut Kolmogorov-Smirnov-Test liegt eine hinreichende Normalverteilung des Alters vor ($p = 0,222$). Im t-Test für unabhängige Stichproben erweist sich die Differenz als signifikant ($df = 41$, $p = 0,021$). Der Mittelwert für das Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung beträgt für beide Geschlechter $16,1 \pm 1,0$ Jahre, für die Mädchen $15,9 \pm 1,1$, für die Jungen $16,3 \pm 0,9$ Jahre (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,828$; t-Test, $df = 68$, $p = 0,090$). Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Psychose beträgt bei den Mädchen $15,5 \pm 1,1$ Jahre, bei den Jungen $16,0 \pm 1,0$ Jahre, für beide zusammen $15,7 \pm 1,1$ Jahre (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,307$; t-Test, $df = 68$, $p = 0,088$). Der Mittelwert des Alters bei erster stationärer Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose beträgt insgesamt $16,2 \pm 1,0$ Jahre, bei den Mädchen $16,0 \pm 1,1$, bei den Jungen $16,3 \pm 1,0$ Jahre (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,455$; t-Test, $df = 73$, $p = 0,160$).

In der Early-onset-Gruppe erkranken Jungen nicht signifikant früher als Mädchen. Bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung erkranken sogar die Mädchen signifikant früher als die Jungen. In allen Fällen der Definition für den Erkrankungsbeginn liegt das Alter der weiblichen Jugendlichen unterhalb des Alters der männlichen.

5.3 Krankheitsverlauf

5.3.1 GESAMTE STICHPROBE

Beim Verlauf der schizophrenen Erkrankung, kommt man bei Betrachtung der

gesamten Stichprobe zu dem in Tabelle 7 (Tbl.7) dargestellten Ergebnis.

Krankheitsverlauf nach ICD-10

Verlauf	Anzahl	Prozentualer Anteil
kontinuierlich	45	51,14
episodisch, zunehmendes Residuum	1	1,14
episodisch, mit stabilem Residuum	2	2,27
episodisch remittierend	4	4,55
unvollständige Remission	17	19,32
Beobachtungsphase kürzer als 1 Jahr	19	21,58
Gesamt	88	100

Tbl.7

Bei 19 Patienten beträgt der Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr, sodass nach ICD-10 noch keine endgültige Aussage über den Verlauf getroffen werden kann. In Tabelle 8 (Tbl.8) wird der Verlauf in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt. Den größten Anteil nimmt sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen der kontinuierliche Verlaufstyp ein mit 42,1 bzw. 58%, gefolgt von der unvollständigen Remission mit 18,4 und 20%. Beim weiblichen Geschlecht beläuft sich der episodisch remittierende Verlauf auf 5,3%, beim männlichen Geschlecht auf 4%. Der episodische Verlauf mit stabilem Residuum umfasst 2,6% der Patientinnen und 2% der männlichen Patienten. Beim episodischen Verlauf mit zunehmendem Residuum sind 2,63% der Mädchen vertreten, Junge gar nicht. Bei 29% der Mädchen und 16% der Jungen kann der Verlauf noch nicht festgelegt werden, da die Krankheitsdauer unter einem Jahr liegt. Diese wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt, da ihnen keine vernünftige Rangzahl zugeordnet werden konnte.

Hinsichtlich des Verlaufs finden sich zwischen den beiden Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test bei ordinalskalierten Variablen, $p = 0,515$).

Verlauf	Geschlecht			
	weiblich		männlich	
	Anzahl	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozentualer Anteil
kontinuierlich	16	42,11	29	58
episodisch, zunehmendes Residuum	1	2,63		
episodisch mit stabilem Residuum	1	2,63	1	2
episodisch remittierend	2	5,26	2	4
unvollständige Remission	7	18,42	10	20
Krankheitsverlauf kürzer als 1 Jahr	11	28,95	8	16
Gesamt	38	100	50	100

Verteilung des Krankheitsverlaufs unter den Geschlechtern

Tbl.8

In Tabelle 9 (Tbl.9) erkennt man unter den verschiedenen Verläufen deutliche Unterschiede bezüglich des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung.

Allgemeine statistische Auswertung des Verlaufsbilds in Abhängigkeit vom Alter bei ersten psychischen Auffälligkeiten

Statistik		Krankheitsverlauf			
		kontinuierlich	episodisch remittierend	unvollständige Remission	Krankheitsverlauf kürzer als 1 Jahr
Mittelwert		10,87Jahre	15,21 Jahre	13,59 Jahre	14,42 Jahre
Standardfehler		0,66 Jahre	0,41 Jahre	0,48 Jahre	0,76 Jahre
95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	9,54 Jahre	13,92 Jahre	12,59 Jahre	12,84 Jahre
	Obergrenze	12,21 Jahre	16,50 Jahre	14,60 Jahre	16,01 Jahre
Median		12,06 Jahre	15,40 Jahre	14,11 Jahre	14,57 Jahre
Varianz		19,69	0,66	3,84	10,85
Standardabweichung		4,44 Jahre	0,81 Jahre	1,96 Jahre	3,29 Jahre
Minimum		2,68 Jahre	14,17 Jahre	8,33 Jahre	2,00 Jahre
Maximum		16,50 Jahre	15,85 Jahre	17,02 Jahre	18,17 Jahre
Spannweite		13,81 Jahre	1,68 Jahre	8,69 Jahre	16,17 Jahre

- kontinuierlich = Alter der Kinder mit kontinuierlichem Krankheitsverlauf der Schizophrenie bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung
- episodisch remittierend = Alter der Kinder mit episodisch remittierendem Krankheitsverlauf bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung
- unvollständige Remission = Alter der Kinder mit unvollständiger Remission bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung
- Krankheitsverlauf kürzer als ein Jahr = Alter der Kinder mit einem Krankheitsverlauf von weniger als einem Jahr bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung

Tbl.9

Der episodisch remittierende Verlauf mit stabilem Residuum und der episodisch remittierende Verlauf mit zunehmendem Residuum bleiben unberücksichtigt, da sich hierunter insgesamt nur drei Patienten subsumieren lassen. Da beim Beobachtungszeitraum unter einem Jahr der Verlauf laut ICD-10 noch nicht feststeht, wird diese Gruppe von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Im Kolmogorov-Smirnov-Test werden die Variablen auf Normalverteilung geprüft. Sowohl beim Alter bei ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung als auch beim Krankheitsverlauf ergibt sich mit einem $p = 0,037$ bzw. $p < 0,001$ eine abweichende Verteilung. Der Kruskal-Wallis-Test wird für die Berechnungen hinzugezogen und zwar wird bei gegebener kleiner Fallzahl der exakte Test gegenüber der asymptotischen Annäherung bevorzugt. Mit einem $p = 0,027$ gibt es innerhalb der Gruppe signifikante Unterschiede. Um die Gruppen zu identifizieren, die sich signifikant unterscheiden, wird zunächst der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität durchgeführt. Dieser bestätigt mit einem $p < 0,001$, dass die Varianzen in dieser Gruppe nicht homogen sind. Also wird für die weiteren Berechnungen innerhalb der einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse der Dunnett-C-Test hinzugezogen. Das Ergebnis wird wegen der besseren Übersichtlichkeit wieder in Form einer Tabelle 10 (Tbl.10) wiedergegeben.

Kinder mit kontinuierlichem Verlauf erkranken signifikant früher als solche mit episodisch remittierendem Verlauf und mit inkompletter Remission.

Verlaufs-bild		Mittlere Differenz	Standard-fehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für die Differenz	
					Untergrenze	Obergrenze
kontinuierlich	episodisch remittierend	-4,33	2,00	0,034	-8,34	-0,33
	inkomplette Remission	-2,72	1,09	0,016	-4,91	-0,53
episodisch remittierend	kontinuierlich	4,33	2,00	0,034	0,33	8,34
	inkomplette Remission	1,61	2,13	0,452	-2,65	5,88
inkomplette Remission	kontinuierlich	2,72	1,09	0,016	0,53	4,91
	episodisch remittierend	-1,61	2,13	0,452	-5,88	2,65

Der Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Alter bei ersten psychischen Auffälligkeiten
Tbl.10

5.3.2 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE PSYCHISCHE STÖRUNG

Die Verteilung des Krankheitsverlaufs für die Very-early-onset-Gruppe geht aus Tabelle 11 (Tbl.11) hervor. Als Krankheitsbeginn gilt hierbei das Alter bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung. Bereits vor der statistischen Auswertung fällt die Diskrepanz zwischen 64,4% mit kontinuierlichem Krankheitsverlauf in der Very-early-onset-Gruppe gegenüber 37,2% in der Early-onset-Gruppe auf. Mit einem $p < 0,001$ zeigt die Differenz zwischen den beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test eine deutliche Signifikanz. Kinder, die vor dem 14. Lebensjahr an Schizophrenie erkranken, haben signifikant häufiger einen kontinuierlichen Verlauf.

Krankheitsverlauf - Very-early-onset-Gruppe versus Early-onset-Gruppe

Stichprobe	Verlauf der Schizophrenie	Häufigkeit	Anteil/Prozent
Very-early-onset-Gruppe	kontinuierlich	29	64,44
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	2,22
	episodisch, mit stabilem Residuum	2	4,44
	unvollständige Remission	8	17,78
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	5	11,11
	Gesamt	45	100
Early-onset-Gruppe	kontinuierlich	16	37,21
	episodisch remittierend	4	9,30
	unvollständige Remission	9	20,93
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	14	32,56
	Gesamt	43	100

Erste Anzeichen für eine psychische Erkrankung als Definition für den Krankheitsbeginn
Tbl.11

Die Gegenüberstellung der Geschlechter in der Very-early-onset-Gruppe ist in Tabelle 12 (Tbl.12) dargestellt. Die Differenz in der Verteilung des Krankheitsverlaufs ergibt im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,273$). Vergleicht man im Chi-Quadrat-Test lediglich die Anzahl an männlichen und weiblichen Patienten mit kontinuierlichem Verlauf miteinander, ergibt sich ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,028$).

Krankheitsverlauf im Vergleich der Geschlechter

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	8	50
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	6,25
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	6,25
	unvollständige Remission	3	18,75
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	3	18,75
	Gesamt	16	100
männlich	kontinuierlich	21	72,41
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	3,45
	unvollständige Remission	5	17,24
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	2	6,90
		Gesamt	29

Very-early-onset-Gruppe : Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine psychische Störung
Tbl.12

Im Gegensatz hierzu fällt die Verteilung des Krankheitsverlaufs getrennt nach Geschlecht in der Early-onset-Gruppe sehr ähnlich aus (Tbl.13). Im Mann-Whitney-U-Test, für dessen Anwendung den Krankheitsverläufen Rangzahlen zugeordnet wurden, ergibt sich keine Signifikanz ($p = 0,456$), Kinder mit einem Beobachtungszeitraum unter einem Jahr wurden bei der Berechnung, wie bereits oben beschrieben, außer Acht gelassen. Vergleicht man den Krankheitsverlauf der Mädchen mit Very-early-onset-Schizophrenie mit dem der weiblichen Jugendlichen aus der Early-onset-Gruppe, so fällt im Mann-Whitney-U-Test keine signifikante Differenz auch ($p = 0,316$), bei der Gegenüberstellung der Jungen aus der Very-early-onset-Gruppe mit den restlichen männlichen Patienten fällt der Vergleich auch nicht signifikant aus ($p = 0,567$).

Verteilung des Krankheitsverlaufs in der Early-onset-Gruppe

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	8	36,36
	episodisch remittierend	2	9,09
	unvollständige Remission	4	18,18
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	8	36,36
		Gesamt	22
männlich	kontinuierlich	8	38,10
	episodisch remittierend	2	9,52
	unvollständige Remission	5	23,81
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	6	28,57
		Gesamt	21

Erste Anzeichen für eine psychische Störung ab dem 14. Lebensjahr
Krankheitsbeginn definiert als erste Anzeichen für eine psychische Störung
Tbl.13

5.3.3 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE SCHIZOPHRENIE

Auch wenn man die ersten Anzeichen einer schizophrenen Psychose als Grundlage für die Definition des Krankheitsbeginns nimmt (Tbl.14), findet sich im Mann-Whitney-U-Test, unter Vernachlässigung der Kinder und Jugendlichen, denen aufgrund der Krankheitsdauer noch kein Verlauf zugeordnet werden konnte und nach Zuordnung von Rangzahlen wie bereits weiter oben ausgeführt, zwischen der Very-early-onset-Gruppe und der Early-onset-Gruppe

keine signifikante Differenz bezüglich des Krankheitsverlaufs ($p = 0,571$).

Krankheitsverlauf VEOS versus EOS

	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
Early-onset-Gruppe	kontinuierlich	31	44,29
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	1,43
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	1,43
	episodisch remittierend	4	5,71
	unvollständige Remission	16	22,86
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	17	24,29
	Gesamt	70	100
VEOS	kontinuierlich	14	77,78
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	5,56
	unvollständige Remission	1	5,56
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	2	11,11
	Gesamt	18	100

Erste Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung als Definition für den Krankheitsbeginn

VEOS = Very-early-onset-Schizophrenie

Tbl.14

Krankheitsverlauf weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	2	100
männlich	kontinuierlich	12	75
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	6,25
	unvollständige Remission	1	6,25
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	2	12,5
	Gesamt	16	100

Very-early-onset-Schizophrenie

Erste Anzeichen für eine Schizophrenie als Definition für den Krankheitsbeginn

Tbl.15

Krankheitsverlauf weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	14	38,89
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	2,78
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	2,78
	episodisch remittierend	2	5,56
	unvollständige Remission	7	19,44
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	11	30,56
	Gesamt	36	100
männlich	kontinuierlich	17	50
	episodisch remittierend	2	5,88
	unvollständige Remission	9	26,47
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	6	17,65
	Gesamt	34	100

Early-onset-Gruppe

Erste Anzeichen für eine Schizophrenie als Definition für den Krankheitsbeginn

Tbl.16

Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im sel-

ben Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,618$, Tbl.15; Early-onset-Gruppe $p = 0,756$, Tbl.16). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Patientinnen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,866$), beim männlichen Gegenpart findet man bei dieser Definition des Krankheitsbeginns ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,481$).

5.3.4 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER PSYCHISCHEN STÖRUNG

Bedient man sich der ersten stationären Aufnahme wegen einer psychischen Störung als Basis für die Definition des Krankheitsbeginns (Tbl.17), findet sich im Mann-Whitney-U-Test zwischen der Very-early-onset-Gruppe und der Early-onset-Gruppe keine signifikante Differenz bezüglich des Krankheitsverlaufs ($p = 0,884$).

Krankheitsverlauf VEOS versus EOS

Gruppe	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
Early-onset-Gruppe	kontinuierlich	33	47,14
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	1,43
	episodisch remittierend	4	5,71
	unvollständige Remission	15	21,43
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	17	24,29
	Gesamt	70	100
VEOS	kontinuierlich	12	66,67
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	5,56
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	5,56
	unvollständige Remission	2	11,11
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	2	11,11
	Gesamt	18	100

Erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Krankheitsbeginn

VEOS = Very-early-onset-Schizophrenie

Tbl.17

Krankheitsverlauf - weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	3	60
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	20
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	1	20
	Gesamt	5	100
männlich	kontinuierlich	9	69,23
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	7,69
	unvollständige Remission	2	15,38
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	1	7,69
	Gesamt	13	100

Erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Krankheitsbeginn

Very-early-onset-Schizophrenie

Tbl.18

Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im selben nichtparametrischen Test keine signifikanten Abweichungen (Very-early-onset $p = 0,499$, Tbl.18; Early-onset-Gruppe $p = 0,715$, Tbl.19). Bei der Gegen-

überstellung der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den übrigen weiblichen Betroffenen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,904$), ebenso wenig beim männlichen Gegenpart ($p = 0,780$).

Krankheitsverlauf - weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	13	39,39
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	3,03
	episodisch remittierend	2	6,06
	unvollständige Remission	7	21,21
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	10	30,30
	Gesamt	33	100
männlich	kontinuierlich	20	54,05
	episodisch remittierend	2	5,41
	unvollständige Remission	8	21,62
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	7	18,92
	Gesamt	37	100

Erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Krankheitsbeginn
Early-onset-Gruppe

Tbl.19

5.3.5 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER SCHIZOPHRENIE

Basierend auf der ersten stationären Aufnahme wegen einer Schizophrenie als Definition für den Krankheitsbeginn (Tbl.20) findet sich im Mann-Whitney-U-Test zwischen der Very-early-onset-Gruppe und der Early-onset-Gruppe keine signifikante Differenz bezüglich des Krankheitsverlaufs ($p = 0,383$).

Krankheitsverlauf - VEOS versus EOS

Gruppe	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
Early-onset-Gruppe	kontinuierlich	35	46,67
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	1,33
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	1,33
	episodisch remittierend	4	5,33
	unvollständige Remission	16	21,33
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	18	24
	Gesamt	75	100
VEOS	kontinuierlich	10	76,92
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	7,69
	unvollständige Remission	1	7,69
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	1	7,69
	Gesamt	13	100

Erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie als Krankheitsbeginn
VEOS = Very-early-onset-Schizophrenie

Tbl.20

Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,693$, Tbl.21; Early-onset-Gruppe $p = 0,637$, Tbl.22). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den

anderen weiblichen Jugendlichen erzielt man kein signifikantes Ergebnis (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,943$), das gleiche beobachtet man bei den Jungen und männlichen Jugendlichen ($p = 0,780$).

Krankheitsverlauf - weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	2	100
männlich	kontinuierlich	8	72,73
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	9,09
	unvollständige Remission	1	9,09
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	1	9,09
	Gesamt	11	100

Very-early-onset-Schizophrenie

Erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie als Krankheitsbeginn

Tbl.21

Krankheitsverlauf - weiblich versus männlich

Geschlecht	Krankheitsverlauf	Häufigkeit	Anteil in Prozent
weiblich	kontinuierlich	14	38,89
	episodisch, mit zunehmendem Residuum	1	2,78
	episodisch, mit stabilem Residuum	1	2,78
	episodisch remittierend	2	5,56
	unvollständige Remission	7	19,44
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	11	30,56
	Gesamt	36	100
männlich	kontinuierlich	21	53,85
	episodisch remittierend	2	5,13
	unvollständige Remission	9	23,08
	Beobachtungszeitraum weniger als 1 Jahr	7	17,95
	Gesamt	39	100

Erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie als Krankheitsbeginn

Krankheitsbeginn mit mindestens 14 Jahren

Tbl.22

5.4 Symptombelastung

5.4.1 GESAMTE STICHPROBE

Die Symptombelastung wird anhand des BPRS-Summenscores gemessen. Um möglichst gleiche Voraussetzungen herzustellen, wird hierfür der erste Test, der in der ersten Woche der stationären Aufnahme durchgeführt wird, hinzugezogen. Der Einfluss durch verschiedene Behandlungen, d. h. vor allem durch Therapien mit unterschiedlichen Neuroleptika, soll dadurch minimiert werden.

Der Mittelwert für die gesamte Stichprobe liegt bei $44,75 \pm 19,21$. Für die Mädchen liegt er bei $43,6 \pm 15,46$, für die Jungen bei $45,6 \pm 21,75$. Im Kolmogorov-Smirnov-Test erweisen sich die BPRS-Summen als ausreichend normalverteilt mit einem $p = 0,233$. Es wird also der t-Test für ungepaarte Stichproben benutzt. Die Differenz zwischen den Geschlechtern ist nicht signifikant (t-Test, $df = 86$, $p = 0,605$).

Evaluert wird auch der BPRS-Summenscore in Abhängigkeit vom Verlauf (Tbl.23, 24). Der Score liegt bei den Kindern mit kontinuierlichem Verlauf bei

43,89 ± 12,68. Der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern bei dieser Verlaufsform ist nicht signifikant, der Summenscore liegt bei den Mädchen bei 39,63 ± 10,99 und bei den Jungen bei 46,24 ± 13,10.

Verlaufsbild		Statistik	Standardfehler
kontinuierlich	Mittelwert	43,89	1,89
	95%-Konfidenz-intervall des Mittelwerts	Untergrenze	40,08
		Obergrenze	47,70
	Median	43	
	Standardabweichung	12,67	
	Minimum	22	
Maximum	78		
episodisch mit stabilem Residuum	Mittelwert	40	8,00
	95%-Konfidenz-intervall des Mittelwerts	Untergrenze	-61,65
		Obergrenze	141,65
	Median	40	
	Standardabweichung	11,31	
	Minimum	32	
Maximum	48		
episodisch remittierend	Mittelwert	47,25	10,09
	95%-Konfidenz-intervall des Mittelwerts	Untergrenze	15,13
		Obergrenze	79,37
	Median	49,5	
	Standardabweichung	20,19	
	Minimum	22	
Maximum	68		
Unvollständige Remission	Mittelwert	33,18	2,53
	95%-Konfidenz-intervall des Mittelwerts	Untergrenze	27,81
		Obergrenze	38,54
	Median	30	
	Standardabweichung	10,43	
	Minimum	19	
Maximum	62		
Krankheitsverlauf kürzer als 1 Jahr	Mittelwert	56,21	7,01
	95%-Konfidenz-intervall des Mittelwerts	Untergrenze	41,49
		Obergrenze	70,93
	Median	49	
	Standardabweichung	30,54	
	Minimum	20	
Maximum	162		

Der BPRS-Summenscore in Abhängigkeit vom Verlauf

Tbl.23

Die BPRS-Summenscores bei den verschiedenen Verlaufsformen werden miteinander verglichen. Der remittierende Verlauf mit zunehmendem Residuum wird nicht berücksichtigt, da hierin nur ein Patient eingeschlossen ist. Da bei einem Beobachtungszeitraum von weniger als einem Jahr der Verlauf nach ICD-10 nicht zugeordnet werden kann, wird diese Gruppe nicht in die weiteren Berechnungen einbezogen. Ebenso keine Berücksichtigung findet aufgrund sehr kleiner Fallzahl von 2 Patienten der episodische Verlauf mit stabilem Residuum. Beim Krankheitsverlauf als ordinalskaliertem Parameter wird ein nichtpa-

rametrischer Test für die Auswertung benutzt. Im Kruskal-Wallis-Test erhält man mit einem $p = 0,008$ einen Hinweis auf signifikante Unterschiede. Zur weiteren Untersuchung wird zunächst die Homogenität der Varianzen mit dem Levene-Test untersucht. Diese ist mit einem $p = 0,160$ hinreichend gegeben. Also wird eine Scheffé-Prozedur durchgeführt. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt (Tbl.24).

Kinder mit kontinuierlichem Verlauf haben bereits beim ersten BPRS-Test einen signifikant höheren BPRS-Summenscore als Kinder mit unvollständiger Remission.

Verlaufsbild		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
kontinuierlich	episodisch remittierend	-3,36	6,58	0,939	-19,87	13,15
	inkomplette Remission	10,71	3,59	0,032	1,71	19,72
episodisch remittierend	kontinuierlich	3,36	6,58	0,939	-13,15	19,87
	inkomplette Remission	14,07	7,01	0,173	-3,51	31,65
inkomplette Remission	kontinuierlich	-10,71	3,59	0,032	-19,72	-1,71
	episodisch remittierend	-14,07	7,01	0,173	-31,65	3,51

BPRS-Summenscore in Abhängigkeit vom Verlauf - Auswertung (Scheffé)

Tbl.24

5.4.2 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE PSYCHISCHE STÖRUNG

Kinder mit der Very-early-onset-Form der Schizophrenie weisen im ersten Test einen BPRS-Summenscore von $43,27 \pm 14,11$ auf, während bei der Early-onset-Gruppe $46,30 \pm 23,48$ berechnet werden. Die Differenz ist im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant ($p = 0,417$). Innerhalb der Very-early-onset-Gruppe kommen Mädchen auf einen Wert von $41,06 \pm 13,18$, während Jungen $44,48 \pm 14,67$ erreichen. Auch diese Diskrepanz erreicht im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,239$). In der Early-onset-Gruppe erreichen weibliche Jugendliche einen Wert von $45,41 \pm 17,00$, während sich der BPRS-Summenscore des ersten Tests bei den männlichen Betroffenen auf $47,24 \pm 29,21$ beläuft. Auch hier erreicht im Mann-Whitney-U-Test die Differenz keine Signifikanz ($p = 0,357$). Vergleicht man Mädchen aus der Very-early-onset-Gruppe mit denen aus der Early-onset-Gruppe, kommt man im Mann-Whitney-U-Test auf $p = 0,253$, bei den Jungen und männlichen Jugendlichen auf $p = 0,387$.

5.4.3 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE SCHIZOPHRENIE

Legt man die ersten Anzeichen einer schizophrenen Psychose für die Definition des Krankheitsbeginns zu Grunde, beträgt der Mittelwert des BPRS-Summenscores für die Very-early-onset-Gruppe $45,72 \pm 13,73$, für die Early-onset-Gruppe $44,50 \pm 20,46$. Die Differenz zeigt im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,226$). Mädchen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr weisen einen Score von im Mittel $38,50 \pm 10,61$, Jungen einen Score von $46,63 \pm 14,08$. In der Early-onset-Gruppe erreicht der Mittelwert des

BPRS-Summenscores bei den weiblichen Jugendlichen $43,86 \pm 15,74$, bei den männlichen $45,18 \pm 24,73$. Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,275$; Early-onset-Gruppe $p = 0,395$). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Patientinnen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,394$), das gleiche gilt für den männlichen Gegenpart ($p = 0,175$).

5.4.4 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER PSYCHISCHEN STÖRUNG

Nimmt man die erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung als Grundlage für die Definition des Krankheitsbeginns, beträgt der Mittelwert des BPRS-Summenscores für die Very-early-onset-Gruppe $43,61 \pm 12,17$, für die Early-onset-Gruppe $45,04 \pm 20,70$. Im Mann-Whitney-U-Test bleibt diese Diskrepanz nicht signifikant ($p = 0,420$). Beim Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr erreichen die Mädchen einen Score von im Mittel $45,80 \pm 11,00$, die Jungen einen Score von $42,77 \pm 12,92$. In der Early-onset-Gruppe errechnet man bei den weiblichen Jugendlichen einen Mittelwert des BPRS-Summenscores von $43,24 \pm 16,14$, bei den männlichen $46,65 \pm 24,17$. Innerhalb der beiden Gruppen ist zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zu entdecken (Very-early-onset $p = 0,229$; Early-onset-Gruppe $p = 0,321$). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Betroffenen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,311$), das gleiche Ergebnis erzielt man bei den Jungen und männlichen Jugendlichen ($p = 0,411$).

5.4.5 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER SCHIZOPHRENIE

Bezieht sich die Definition für den Krankheitsbeginn auf die erste stationäre Aufnahme wegen einer schizophrenen Erkrankung, beträgt der Mittelwert des BPRS-Summenscores für die Very-early-onset-Gruppe $41,85 \pm 12,48$, für die Early-onset-Gruppe $45,25 \pm 20,18$. Die Differenz erreicht im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,341$). Mädchen mit Krankheitsbeginn vor dem 14. Lebensjahr weisen einen mittleren Score von $38,50 \pm 10,61$, Jungen einen von $42,46 \pm 13,16$. In der Early-onset-Gruppe beläuft sich der Mittelwert des Scores bei den weiblichen Jugendlichen auf $43,86 \pm 15,75$, bei den männlichen auf $46,54 \pm 23,68$. Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Differenzen (Very-early-onset $p = 0,449$; Early-onset-Gruppe $p = 0,409$). Auch bei der Gegenüberstellung der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den übrigen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,394$), das gleiche beobachtet man beim männlichen Gegenpart ($p = 0,371$).

5.5 Kognitive Leistungsfähigkeit

5.5.1 GESAMTE STICHPROBE

In der Verteilung der nach Diagnosestellung ermittelten Werte für den Intelli-

genzquotienten wiesen 64% eine durchschnittliche Intelligenz auf, 5,6% wurden als hoch intelligent eingestuft, 29,5% waren unterdurchschnittlich intelligent. Der mittlere nach Beginn der Erkrankung gemessene IQ der Gesamtstichprobe liegt bei $93,43 \pm 14,39$. Im Kolmogorov-Smirnov-Test weicht die Verteilung signifikant von der Normalverteilung des IQ der Gesamtpopulation mit einem Normwert von 100 ab ($p = 0,029$). Es gibt keine signifikanten Geschlechterunterschiede bezüglich des IQ (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,81$; Tbl.25).

Geschlecht	Anzahl	Mittelwert des IQ	Standardabweichung
weiblich	38	92,82	15,83
männlich	50	93,90	13,34
Insgesamt	88	93,43	14,39

Der Intelligenzquotient im Geschlechtervergleich
Tbl.25

5.5.2 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE PSYCHISCHE STÖRUNG

In unserer Gruppe mit Very-early-onset-Schizophrenie liegt der durch die Psychologen der Universitätsklinik Marburg ermittelte Intelligenzquotient im Mittelwert bei $90,91 \pm 15,68$, für die Mädchen dieser Gruppe bei $90,75 \pm 17,83$, für das andere Geschlecht bei $91,00 \pm 14,70$. Die Differenz zwischen den beiden Geschlechtern ist im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant ($p = 0,479$). Bei den weiblichen Jugendlichen der Early-onset-Gruppe beläuft sich der IQ auf $94,32 \pm 14,45$, bei den männlichen auf $97,9 \pm 10,23$, der IQ der Early-Onset-Gruppe liegt bei $96,07 \pm 12,55$. Auch hier ist die Differenz zwischen den Geschlechtern nicht signifikant ($p = 0,240$). Vergleicht man die Very-early-onset-Stichprobe mit der Early-onset-Gruppe ergibt sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$), der noch deutlicher ausfällt, wenn man die Jungen der Very-early-onset-Gruppe mit den männlichen Jugendlichen der Early-onset-Gruppe vergleicht ($p = 0,016$). Zieht man den gleichen Vergleich bei den weiblichen Betroffenen, bleibt die Differenz mit $p = 0,199$ nicht signifikant. Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie haben einen signifikant niedrigeren IQ als an Schizophrenie erkrankte Jugendliche mit späterem Erkrankungsbeginn. Jungen mit Beginn der Schizophrenie vor dem vollendeten 14. Lebensjahr weisen signifikant niedrigere IQ-Werte auf als männliche Jugendliche, die später diese Erkrankung entwickeln.

5.5.3 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE ANZEICHEN FÜR EINE SCHIZOPHRENIE

Legt man die ersten Anzeichen einer schizophrenen Psychose der Definition des Krankheitsbeginns zu Grunde, beträgt der Mittelwert des Intelligenzquotienten für die Very-early-onset-Gruppe $90,89 \pm 17,19$, für die Early-onset-Gruppe $94,09 \pm 13,65$. Die Differenz zeigt im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,214$). Mädchen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr weisen einen IQ von im Mittel $80,00 \pm 28,28$, die Jungen einen IQ von $92,25 \pm 16,24$. In der Early-onset-Gruppe erreicht der Mittelwert für den IQ bei den weiblichen Jugendlichen $93,53 \pm 15,24$, bei den männlichen $94,68 \pm 11,94$. Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,327$; Early-onset-Gruppe $p = 0,374$). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit

Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Patientinnen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,205$), das gleiche gilt für den männlichen Teil ($p = 0,230$).

5.5.4 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER PSYCHISCHEN STÖRUNG

Bezieht man sich bei der Definition des Krankheitsbeginns auf die erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung, resultiert für die Very-early-onset-Gruppe ein Intelligenzquotient von im Mittel $89,50 \pm 17,27$, für die Early-onset-Gruppe von $94,44 \pm 13,51$. Die Differenz zeigt im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p = 0,095$). Einen durchschnittlichen IQ von $93,80 \pm 19,19$ findet man bei den Mädchen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr, von $87,85 \pm 17,01$ bei den Jungen. In der Early-onset-Gruppe erreicht der Mittelwert für den IQ bei den weiblichen Jugendlichen $92,67 \pm 15,61$, bei den männlichen $96,03 \pm 11,31$. Innerhalb der beiden Gruppen finden sich unter den beiden Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,117$; Early-onset-Gruppe $p = 0,156$). Auch beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Patientinnen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,389$). Anders sieht es beim Vergleich der Jungen mit Very-early-onset-Schizophrenie mit den männlichen Jugendlichen der Early-onset-Gruppe aus, die Betroffenen mit früherem Erkrankungsbeginn weisen einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten auf (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,012$).

5.5.5 KRANKHEITSBEGINN DEFINIERT ALS ERSTE STATIONÄRE AUFNAHME WEGEN EINER SCHIZOPHRENIE

Ist die erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie die Basis für die Definition des Krankheitsbeginns, beläuft sich der Mittelwert des Intelligenzquotienten für die Very-early-onset-Gruppe auf $87,38 \pm 18,81$, für die Early-onset-Gruppe auf $94,48 \pm 13,36$. Die Differenz erweist sich im Mann-Whitney-U-Test als signifikant ($p = 0,048$). Mädchen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr weisen einen IQ von im Mittel $80,00 \pm 28,28$, die Jungen einen IQ von $88,73 \pm 18,22$. In der Early-onset-Gruppe erreicht der Mittelwert für den IQ bei den weiblichen Jugendlichen $93,53 \pm 15,24$, bei den männlichen $95,36 \pm 11,50$. Innerhalb der beiden Gruppen finden sich zwischen den Geschlechtern im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede (Very-early-onset $p = 0,436$; Early-onset-Gruppe $p = 0,292$). Beim Vergleich der Patientinnen mit Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 14. Lebensjahr mit den anderen Patientinnen ergibt sich keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,205$). Beim Vergleich der Jungen mit Very-early-onset-Schizophrenie mit den männlichen Jugendlichen der Early-onset-Gruppe findet sich wieder der signifikante Unterschied, Betroffene mit früherem Erkrankungsbeginn erreichen einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,042$).

6. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie mit prospektivem Design und retrospektiver Betrachtung. Die Kinder und Jugendlichen wurden nach der stationären Aufnahme wegen einer Schizophrenie unter standardisierten Bedingungen prospektiv untersucht, die Entwicklung der Schizophrenie wurde mit Hilfe des IRAOS retrospektiv eruiert und einer Auswertung unterzogen. Gegenstand der Untersuchung sind durch das Geschlecht bedingte Unterschiede verschiedener Merkmale der schizophrenen Erkrankung, wobei Kinder und Jugendliche mit einer Very-early-onset-Schizophrenie als relativ homogene Gruppe noch einmal gesondert betrachtet und der Early-onset-Gruppe gegenübergestellt wurden. Die Studie umfasst den Zeitraum vom 01.05.1991 bis 30.11.1999.

Die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassend beantworten:

- (1) Bei der Very-early-onset-Schizophrenie erkranken Jungen signifikant häufiger schizophren als Mädchen. Ab dem 14. Lebensjahr erkranken männliche Jugendliche nicht signifikant häufiger als weibliche Jugendliche.
- (2) Weder bei Kindern mit Very-early-onset-Schizophrenie noch bei Erkrankung ab dem 14. Lebensjahr erkranken Jungen signifikant früher als Mädchen.
- (3) Legt man erste Anzeichen für eine psychische Störung als Beginn der Erkrankung zugrunde, lassen sich folgende Schlussfolgerungen treffen: Es finden sich unter den schizophren Erkrankten mit kontinuierlichem Verlauf signifikant mehr männliche als weibliche Betroffene. Bei Kindern mit Very-early-onset-Schizophrenie nimmt die Erkrankung signifikant häufiger einen kontinuierlichen Verlauf. Jungen mit Very-early-onset-Schizophrenie neigen besonders zu einem kontinuierlichen Verlauf.
- (4) Bei an Schizophrenie erkrankten Jungen und männlichen Jugendlichen findet man nicht generell eine höhere Symptombelastung bei stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie als bei den weiblichen Betroffenen dieser Altersgruppe.
- (5) Bei an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen gibt es keine geschlechterabhängigen Unterschiede bezüglich des IQ. Schizophren erkrankte Kinder und Jugendliche verfügen über einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten als die Normalbevölkerung. Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie haben einen signifikant niedrigeren IQ als Jugendliche, die später schizophren erkranken.

Ad 1) In der vorliegenden Arbeit finden wir zwischen den Mädchen und Jungen ein Verhältnis von 1:1,3 bzw. 43 versus 57%. Damit können wir die Ergebnisse von McKENNA et al. (1994), MAZIADE et al. (1996), GREEN et al. (1992) und WERRY (1992) bestätigen, die ebenfalls eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts, meistens mit einem Verhältnis von ca. 2:1 feststellen konnten. In der Very-early-onset-Stichprobe beobachten wir, je nach Definition für den Erkrankungsbeginn, Verhältnisse von 1:1,8 bis zu 1:8 zu Gunsten der Jungen, wobei das Verhältnis zunimmt, je sicherer die Diagnose Schizophrenie gestellt werden kann, bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung finden wir ein Verhältnis von 1:1,8, bei ersten Anzeichen für eine Schizophrenie beträgt es 1:8. NICOLSON et al. (1999) beschreiben für ihre Stichprobe von Kindern mit Very-early-onset-Schizophrenie ein Verhältnis von 1:1,5, wobei sie nur

Kinder mit einem Beginn bis zum 12. Lebensjahr untersucht haben. Wie bei uns überwiegen bei ihnen die Jungen. Es ist unklar wie NICOLSON et al. den Erkrankungsbeginn definiert haben. Erwähnt wird in der Studie, dass das Durchschnittsalter bei Auftreten erster psychotischer Symptome $10,3 \pm 1,8$ Jahre betrug. Das entspricht bei uns am ehesten den ersten Anzeichen einer schizophränen Psychose. Durch die niedrigere Altersgrenze der Very-early-onset-Schizophrenie kann die Diskrepanz unserer Ergebnisse bezüglich des Geschlechterverhältnisses nicht erklärt werden. In unserer Stichprobe weisen vor dem Alter von 12 Jahren 1 Mädchen und 7 Jungen erste Hinweise für eine Schizophrenie auf, das entspricht einem Verhältnis von 1:7. Als Erklärung kann das jeweils zu Grunde gelegte Diagnosesystem hinzugezogen werden. Während wir auf das ICD-10 zurückgegriffen haben, verwendeten NICOLSON et al. „klinische und strukturierte Interviews einschließlich des Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version“. Genauere Angaben werden nicht gemacht.

In der Very-early-onset-Stichprobe von ASARNOW et al. (1994, 1999) beträgt das Geschlechterverhältnis 1:2,5. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen sind auch hier die Jungen in der Mehrzahl. Wie bei NICOLSON et al. bleibt die genaue Definition des Erkrankungsbeginns unklar, die Diagnosen wurden entsprechend DSM-III vergeben. Auffällig in dieser Stichprobe ist die Tatsache, dass den Kindern meistens mehrere psychiatrische Diagnosen gegeben wurden. Darunter befinden sich auch Diagnosen wie atypische affektive Störung, Angststörung, dysthyme Störung, also Erkrankungen, bei denen der weibliche Anteil überwiegt. Abgesehen von der Unklarheit, wie bei ASARNOW et al. der Beginn der Erkrankung definiert ist, kann der bei uns deutlich höhere männliche Anteil bei Definition des Krankheitsbeginns als erste Anzeichen für eine schizophrene Psychose und als erste stationäre Aufnahme wegen einer Schizophrenie damit erklärt werden. Auch MAZIADÉ et al. (1996) erklären ihre im Vergleich mit ASARNOW et al. anderen Ergebnisse mit den verwendeten Diagnosekriterien, MAZIADÉ et al. benutzten das stringentere DSM-III-R.

Auch RUSSEL (1994) untersuchte Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie. In RUSSELS Stichprobe beläuft sich das Geschlechterverhältnis auf 1:2,2 zu Gunsten des männlichen Geschlechts. Dieses Ergebnis stimmt ebenfalls mit unserem überein. Da es sich bei den Patienten, die RUSSEL untersucht hat, teilweise um dieselben Patienten handelt, die ASARNOW et al. bereits untersucht haben, findet sich auch hier die Auffälligkeit, dass Patienten teilweise Diagnosen zusätzlich zu der Schizophrenie erhalten, die das DSM-III bei bestehender schizophrener Erkrankung nicht erlaubt. RUSSEL geht selbst auf die Problematik beim Vergleich mehrerer Studien mit verschiedenen zu Grunde liegenden Diagnosesystemen ein. Er verweist auf ENDICOTT et al. (1982), die feststellten, dass die Rate an diagnostizierten Schizophrenien um den Faktor 7 variieren kann, je nachdem welche Diagnosekriterien herangezogen werden. WERRY et al. (1991) mussten in ihrer Langzeitstudie feststellen, dass 25% der Patienten, die zunächst die Diagnose Schizophrenie erhielten, später einer bipolaren Störung zugeordnet werden mussten. Sie bedienten sich bei der Nachuntersuchung des DSM-III-R zur Diagnosestellung. Zum gleichen Ergebnis kam auch EGGERS (1978, 1989, 1999) in seiner Follow-up-Studie. Eine Fehlinterpretation von affektiven Störungen als Early-onset-Schizophrenie beschreiben ferner BASHIR et al. (1978), CARLSON (1990), JOYCE (1984), STROBER et al. (1989) und STEINBERG (1985). Gerade bei der bipolaren Störung sind Frauen überrepräsentiert (WEISSMAN und KLERMAN, 1985; SEEMAN, 1997),

sodass die konkreten Unterschiede im Geschlechterverhältnis durch unterschiedliche Anteile anderer psychiatrischer Erkrankungen bedingt sein können, die zunächst die Kriterien einer Schizophrenie erfüllen, bei denen im weiteren Verlauf aber die Diagnose revidiert werden muss. Dem widerspricht allerdings die Langzeitstudie von MAZIADÉ et al. (1996), die nach 14,8 Jahren nur in 2,5% der Fälle die Diagnose korrigieren mussten. Das spricht für die Stringenz des verwendeten Diagnosesystems DSM-III-R. WERRY (1992) weist darauf hin, dass der Beginn dieser Langzeitstudien länger zurückliegt, sodass neuere Studien mit im allgemeinen strengeren Diagnosekriterien nicht unbedingt davon betroffen sein müssen. Damit erklären wir uns unseren höheren Anteil von Jungen, insbesondere in der Very-early-onset-Gruppe.

51,1% der Kinder und Jugendlichen fallen mit ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung im Very-early-onset-Alter auf, aber lediglich 14,8% der Gesamtstichprobe werden vor dem Alter von 14 Jahren stationär wegen einer Schizophrenie behandelt. Damit können wir das in der Literatur relativ einheitliche Ergebnis bestätigen, dass die Betroffenen lange vor dem offensichtlichen Ausbruch der Schizophrenie psychische Auffälligkeiten bieten. In der Literatur werden für die Early-onset-Schizophrenie in 54 bis 90% prämorbid auffälligkeiten beschrieben und je früher der Krankheitsbeginn desto häufiger werden Störungen dieser Art diagnostiziert (J. ASARNOW und BEN-MEIR, 1988; EGGERS, 1978; GREEN und PADRON-GAYOL, 1986; KOLVIN, 1971; WATKINS et al., 1988; JONES et al., 1994a, b, 1995; FOERSTER et al., 1991a, b; FISH, 1977; FISH et al., 1992; STUTTE, 1969). Häufig beschrieben wird ein sonderbares, ängstliches Verhalten mit Rückzugstendenzen, das oft als schizoid bezeichnet wird (R. ASARNOW et al., 1989).

Die Tatsache dass weniger als 20,5% unseres Gesamtkollektivs im Very-early-onset-Alter erste spezifische Symptome einer schizophrenen Erkrankung bieten, ist konform mit dem beobachteten sprunghaften Anstieg in der Inzidenz der Schizophrenie jenseits des Very-early-onset-Alters (WERRY, 1992). Ab dem Alter von 13 Jahren steigt die Prävalenz mit jedem Jahr (BETTES und WALKER, 1987; EGGERS, 1978; WERRY et al., 1991). Es ist immer noch unklar, ob dieser Inzidenzanstieg mit dem zunehmenden Alter oder mit der Pubertät zusammenhängt (WERRY, 1992).

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sich, trotz des hohen Unterschieds von 50 Jungen und 38 Mädchen, die Geschlechterdifferenz nur in der Very-early-onset-Gruppe zu finden ist. In der Reststichprobe finden sich bei ersten psychischen Auffälligkeiten 22 Mädchen (51,2%) und 21 Jungen (48,8%), bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung 36 Mädchen (51,4%) und 34 Jungen (48,6%). Bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung sind 33 Mädchen (47%) und 37 Jungen (52%) und bei erster stationärer Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose 36 Mädchen (48%) und 39 Jungen (52%) repräsentiert. REMSCHMIDT & MARTIN (1992) untersuchten Patienten in der Altersgruppe der 15 - 19-jährigen bei Ersterkrankung und konnten zeigen, dass es in dieser Gruppe keine Dominanz des männlichen Geschlechts gibt. Das ist konform mit unseren Daten.

Ad 2.) Bei beiden Geschlechtern finden sich in unserer Gesamtstichprobe im frühen Kindesalter vereinzelt Anzeichen für eine psychische Erkrankung (Minimum bei den Jungen 2,0 Jahre, bei den Mädchen 2,7 Jahre). Erste stationäre Aufenthalte wegen einer psychischen Störung werden bei den Mädchen mit 9,7 Jahren, bei den Jungen ab einem Alter von 7,5 Jahren beobachtet. Der Mittel-

wert des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung liegt bei den Patientinnen bei 12,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,5 Jahren, der der männlichen Betroffenen bei $11,8 \pm 4,5$ Jahren. Die Differenz ist nicht signifikant. Die Altersmittelwerte bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung und wegen einer Schizophrenie liegen sowohl bei den Mädchen mit 15,4 bzw. 15,8 Jahren als auch bei den Jungen mit 15,0 Jahren bzw. 15,2 Jahren sehr nahe beieinander. Der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern erreicht keine Signifikanz. Früheste Anzeichen für eine Schizophrenie finden sich bei den Jungen bereits ab einem Alter von 7,5 Jahren, bei den Mädchen ab 11,6 Jahren. Ebenso werden erste stationäre Aufenthalte wegen einer schizophrenen Erkrankung beim männlichen Geschlecht bereits in diesem Lebensalter, beim weiblichen Geschlecht wieder ab einem Alter von 11,6 Jahren registriert. Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung liegt bei den Mädchen mit 15,3 Jahren (Standardabweichung 1,4 Jahre) über dem der Jungen mit $14,6 \pm 2,5$ Jahren. Die Differenz ist nicht signifikant.

Für die Gruppe der Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie ergeben sich folgende Ergebnisse. Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung liegt für die gesamte Gruppe bei $9,4 \pm 3,9$ Jahren, für die Mädchen bei $9,9 \pm 3,7$, für die Jungen bei $9,1 \pm 4,0$ Jahren. Beim Alter bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Erkrankung beläuft sich der Mittelwert auf insgesamt $11,6 \pm 1,9$ Jahre, für die Mädchen auf $11,8 \pm 0,4$, für die Jungen auf $11,6 \pm 2,0$ Jahre. $11,8 \pm 2,0$ Jahre beträgt der Mittelwert des Alters bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung, $12,5 \pm 1,8$ Jahre bei den Mädchen und $11,6 \pm 2,1$ bei den Jungen. Mit im Mittel $11,5 \pm 2,1$ Jahren werden die Kinder in der Very-early-onset-Gruppe wegen einer Schizophrenie stationär aufgenommen, mit $12,7 \pm 1,5$ Jahren die Mädchen und mit $11,3 \pm 2,2$ Jahren die Jungen. Die Unterschiede bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn zwischen den Geschlechtern sind in allen vier Fällen der Definition für den Erkrankungsbeginn der Schizophrenie nicht signifikant.

Bei der Early-onset-Gruppe, das heißt bei den Patienten mit einem Alter von mindestens 14 Jahren bei Krankheitsbeginn, beträgt der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen einer psychischen Erkrankung $15,3 \pm 1,0$ Jahre, für die Mädchen $14,9 \pm 0,8$, für die Jungen $15,6 \pm 1,0$ Jahre. Die Jungen fallen signifikant später auf. Der Mittelwert für das Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung beträgt $16,1 \pm 1,0$ Jahre, für die Mädchen $15,9 \pm 1,1$, für die Jungen $16,3 \pm 0,9$ Jahre. Die Differenz erreicht keine Signifikanz. Der Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Psychose beträgt $15,7 \pm 1,1$ Jahre, für die Mädchen $15,5 \pm 1,1$ Jahre, für die Jungen $16,0 \pm 1,0$ Jahre, der Unterschied das Alter bei Erkrankungsbeginn betreffend ist zwischen den Geschlechtern nicht signifikant. Ebenso erreicht der Unterschied zwischen dem Mittelwert des Alters bei der ersten stationären Aufnahme wegen einer schizophrenen Psychose bei den Mädchen ($16,0 \pm 1,1$) und dem der Jungen ($16,3 \pm 1,0$ Jahre) keine Signifikanz, für beide Geschlechter zusammen liegt der Mittelwert bei $16,2 \pm 1,0$ Jahren.

In der Early-onset-Gruppe fällt das durchweg höhere Alter der Jungen auf. Der Unterschied erreicht beim Alter bei ersten psychischen Auffälligkeiten sogar Signifikanz. Die Stichprobe von MAZIADÉ et al. (1996) bestätigen unsere Ergebnisse. In ihrer Very-Early-onset-Gruppe beträgt bei den Jungen das Durchschnittsalter bei ersten schizophrenen Symptomen 9,5 Jahre, bei sicherer Diagnose einer Schizophrenie laut DSM-III-R 10,0 Jahre, das Alter der Mädchen

liegt mit 12,8 bzw. 12,7 Jahren darüber. Bei den Jugendlichen mit einem Mindestalter von 14 Jahren kehrt sich das Verhältnis um und das Durchschnittsalter der männlichen Jugendlichen liegt mit 15,1 bzw. 15,8 Jahren oberhalb des Durchschnittsalters der Mädchen mit 15,0 bzw. 15,3 Jahren. Für seine gesamte Stichprobe beschreiben MAZIADE et al., die wie wir alle Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren berücksichtigen, ein Alter bei ersten psychotischen Symptomen von $14,0 \pm 2,2$ Jahren, bei uns beläuft sich der Mittelwert für die gesamte Stichprobe auf $14,9 \pm 2,1$ Jahre. Die Diagnose Schizophrenie stellten MAZIADE et al. laut DSM-III-R bei ihren Patienten in einem Alter von im Mittel mit $15,0 \pm 2,0$ Jahren, bei uns liegt der Mittelwert bei $15,5 \pm 2,1$ Jahren. Lediglich bei ersten Anzeichen für eine psychische Erkrankung weichen unsere Ergebnisse deutlich von denen MAZIADES und seiner Gruppe ab, sie berichten von einem Alter von $7,2 \pm 2,9$ Jahren, bei uns erreicht der Mittelwert $12,3 \pm 4,1$ Jahre. Das hängt vermutlich damit zusammen, dass eine unterschiedliche Definition für psychische Auffälligkeiten vorliegt, sodass MADZIADE et al. Eigenheiten und Verhaltensweisen bereits als auffällig gewertet haben könnten, die wir, noch als bezogen auf das geringe Alter, im Rahmen des Normalen angesehen haben. Wir erklären uns das höhere Alter der Mädchen in dieser Gruppe damit, dass die Jungen mit der schwereren Erkrankung bereits in der Very-early-onset-Gruppe repräsentiert sind. Hierbei waren die Mädchen in der Minderzahl. Auch die Patientinnen mit einer schwereren Verlaufsform, bei denen man davon ausgehen kann, dass sie etwas früher erkranken als weibliche Jugendliche mit einer weniger schweren Verlaufsform, finden sich in der Gruppe der mindestens 14-Jährigen, sodass das Erkrankungsalter niedriger ausfällt als bei den Jungen.

Wir bestätigen ASARNOW et al. (1994) in ihrer Very-early-onset-Stichprobe insofern, als dass das Durchschnittsalter bei stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie bei den Jungen mit 10,0 Jahren unter dem der Mädchen mit 11,4 Jahren liegt. Der Mittelwert des Alters bei dieser Definition des Erkrankungsbeginns beläuft sich bei uns auf $11,3 \pm 2,2$ Jahre bei den Jungen und auf $12,7 \pm 1,5$ Jahre bei den Mädchen. Die Mittelwerte sind zwar nicht identisch, liegen aber sehr nahe beieinander. Darauf hingewiesen wird wieder, dass die Kinder bei ASARNOW et al. fast alle mehr als eine psychiatrische Diagnose erhalten, zum Beispiel die Diagnose einer Schizophrenie neben der einer dysthymen Störung und einer Angststörung beim selben Kind zu einem Zeitpunkt und auch im Verlauf. Das deutet darauf hin, dass seine Stichprobe wesentlich inhomogener ist als unsere.

Mit unseren Ergebnissen können wir auch RUSSEL et al. (1989) bestätigen. Sie nahmen allerdings in ihre Stichprobe nur Kinder auf, die vor einem Alter von 11 Jahren erste psychotische Symptome geboten hatten. Wählen wir in unserer Gesamtstichprobe die Patienten aus, auf die dieses Kriterium zutrifft, so ergibt sich bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung ein Altersmittelwert von $5,7 \pm 3,5$ Jahren, bei RUSSEL et al. liegt der Mittelwert bei 4,6 Jahren. Beim Alter bei ersten psychotischen Symptomen kommen wir auf $9,0 \pm 1,2$ Jahre, RUSSEL et al. auf 6,9 Jahre. Bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie nähern sich unsere Ergebnisse mit $9,2 \pm 1,4$ (unsere Stichprobe) und 9,5 Jahren wieder sehr an.

EGGERS et al. (1999) können ebenfalls in ihrer Stichprobe weder in der Childhood-onset-Gruppe, entsprechend unserer Very-early-onset-Stichprobe, noch in der Adolescent-onset-Gruppe Geschlechterunterschiede bezüglich des Erkrankungsbeginns definiert als Alter bei ersten psychiatrischen Symptomen,

Alter bei ersten psychotischen Symptomen und Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie finden. Wir bestätigen damit im Wesentlichen ihre Ergebnisse, die ebenfalls nicht signifikant sind. Bei EGGERS et al. liegen insofern andere Bedingungen vor, als sie mittels Kaplan-Meiers-Überlebensanalyse nach Geschlecht gruppiert eine kumulative Prävalenz aufdeckten, die bei Mädchen früher auftritt (7 - 15 Jahre) als bei Jungen (10 - 18 Jahre). Diese Gruppe war auch die einzige, bei der ein Mädchenüberschuss vorlag. Wie bereits oben erwähnt, erklären wir uns das damit, dass bei der Stichprobe von Eggers et al. später die Diagnose Schizophrenie, die am Anfang vergeben wurde, oft revidiert werden musste. Trotz dieser unterschiedlichen Voraussetzungen stimmen besonders in der Gruppe der Jugendlichen unsere Ergebnisse gut mit seinen überein. Erste Anzeichen für eine psychische Störung beobachten EGGERS et al. in ihrer Stichprobe im Mittel bei einem Alter von $15,0 \pm 1,9$ Jahren, in unserer Gruppe beläuft sich der Wert auf $15,3 \pm 1,0$ Jahre, in der Very-early-onset-Gruppe betragen die Mittelwerte bei ihnen $11,8 \pm 2,0$ Jahre, bei uns $9,4 \pm 3,9$ Jahre. Der Mittelwert für das Alter bei ersten Anzeichen für eine Schizophrenie liegt in der Gruppe von EGGERS et al. bei $15,6 \pm 1,8$ Jahren für die Jugendlichen und bei $13,0 \pm 1,7$ Jahren für die Very-early-onset-Gruppe, bei uns liegen sie bei $15,7 \pm 1,1$ bzw. bei $11,6 \pm 1,9$ Jahren. Bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie kommen EGGERS et al. auf ein Alter von im Mittel $16,5 \pm 1,9$ bei den Jugendlichen und von $13,4 \pm 1,5$ Jahren bei den Very-early-onset-Patienten, wir auf $16,2 \pm 1,0$ bzw. $11,5 \pm 2,1$ Jahre. Dass unsere Ergebnisse in der Gruppe der Jugendlichen gut mit EGGERS' Gruppe übereinstimmen, aber nicht ganz so exakt in der Very-early-onset-Stichprobe, führen wir auf die unterschiedlichen Geschlechterverhältnisse zurück. In der Stichprobe der Jugendlichen finden sich bei Eggers et al. - wie man es auch erwarten würde - 25 männliche und 19 weibliche Patienten, das entspricht einem Verhältnis von 1:1,3, in der Very-early-onset-Gruppe ist das Verhältnis genau umgekehrt, obwohl in der Literatur beschrieben ist, dass gerade hier die höchsten Verhältnisse zu Gunsten des männlichen Geschlechts zu beobachten sind.

Dass Geschlechterdifferenzen bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn in der Adoleszenz nicht nachweisbar sind, konnten bereits FRIEDRICH (1983), REMSCHMIDT et al. (1991) und SCHMIDT & BLANZ (1992) zeigen. Sie bestätigen damit unsere Resultate. MELTZER et al. (1997) konnten für Erwachsene zeigen, dass der Altersunterschied beim Beginn der Erkrankung nicht für Patienten mit der schweren Form der Schizophrenie nachweisbar ist. Diese ist mit einem frühen Beginn und einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Bei unserem Patientengut handelt es sich diesen Charakteristika folgend um solche mit einer schweren Verlaufsform. Wir können dieses Ergebnis auch für das Kindes- und Jugendalter bestätigen.

Ad 1. und 2.) Unsere Arbeit wurde in erster Linie inspiriert von der ABC-Studie HÄFNERs et al. (1998). Diese Gruppe führt die Unterschiede bezüglich des Alters bei Beginn einer Schizophrenie auf die unterschiedliche Konzentration des Hormons Östrogen bei Männern und Frauen zurück. In unserer Very-early-onset-Gruppe sind Jungen signifikant häufiger repräsentiert als Mädchen. In der Early-onset-Gruppe sind Mädchen bei Erkrankungsbeginn sogar im Schnitt jünger als die Jungen, obwohl die Differenz meist keine Signifikanz erreicht. Die Ergebnisse passen gut zu den biologischen Gegebenheiten. Vor Beginn der Pubertät haben Mädchen mit $1,3 - 4,5 \mu\text{g}/24\text{h}$ einen höheren Östrogenspiegel als Jungen mit einem kaum nachweisbaren Spiegel. Mit Beginn der Pubertät

weisen zwar Mädchen höhere Spiegel auf als vor der Pubertät, aber auch die Jungen erreichen ähnlich hohe Spiegel wie Mädchen in der Pubertät. Die hohen Öströgen Spiegel der Jungen kommen durch die hohe Produktion von Androgenen, die in der Peripherie teilweise in weibliche Hormone umgewandelt werden, zustande. Durch diesen Umstand sind auf Unterschiede in der Östrogenkonzentration begründete Geschlechterunterschiede bei präpubertären Kindern eher zu erwarten. Im Zusammenhang mit der Schizophrenie sind vor allem die cerebralen Spiegel ausschlaggebend. Im Gehirn wird der Einfluss von Testosteron in gewisser Weise vom Östrogen vermittelt. Die Androgen-zu-Östrogen-Konversionsrate ist gering und liegt bei 0,1 bis 1,0%. Die bereits erwähnten hohen Testosteronkonzentrationen in der Pubertät führen aber zu ähnlich hohen cerebralen Östrogenkonzentrationen wie bei weiblichen Jugendlichen (Cohen et al., 1999).

Ad 3.) Zu dem Ergebnis, dass bei Kindern mit Very-early-onset-Schizophrenie die chronischen Verlaufsformen signifikant häufiger vorkommen als die akuten, kam EGGERS bereits 1978. Er stellte Kinder mit einem Beginn vor dem Alter von 12 Jahren denen gegenüber, die nach diesem Alter an einer Schizophrenie erkrankten. In seiner Follow-up-Studie 1997 mit denselben Patienten konnte er die Tatsache eines sehr schlechten Outcome bei Kindern mit früherem Beginn reproduzieren. Er stellte auch einen Zusammenhang her zwischen der Art des Erkrankungsbeginns und dem Verlauf und Outcome. In der Gruppe mit frühem Erkrankungsalter waren Kinder mit schleichendem Beginn überproportional häufig vertreten. In seiner Stichprobe weist kein einziger Patient mit schleichendem Erkrankungsbeginn eine günstige Prognose auf. Wir bestätigen EGGERS' Ergebnisse, dass das Outcome mit dem Alter bei Ausbruch der Erkrankung zusammenhängt. Auch METZLER et al. (1997) erzielen das Ergebnis, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn ausschlaggebend für die Prognose ist. Die Ergebnisse von MAZIADE et al. (1996) sind ebenso konform mit unseren. 74% ihrer Childhood-Onset-Stichprobe hatte bezüglich des Verlaufs ein schlechtes bis sehr schlechtes Outcome. Für die gesamte Gruppe kamen auch MAZIADE et al. auf das Ergebnis, dass es bezüglich des Verlaufs keine Geschlechterunterschiede gibt. Leider untersuchte die genannte Gruppe Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie nicht gesondert. REMSCHMIDT et al. (1994) kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Kinder mit Very-early-onset-Schizophrenie eine besonders ungünstige Prognose aufweisen mit einem sehr hohen Anteil an chronischen Verläufen verglichen mit den älteren Betroffenen (81% versus 58%). In seinem Review stellte auch WERRY (1992) fest, dass ein früherer Erkrankungsbeginn mit einem chronischen Verlauf der Schizophrenie assoziiert ist, auch wenn dies nicht immer der Fall ist. Ebenso Bestätigung finden unsere allgemeinen Ergebnisse durch die Studie von ASARNOW et al. (1994). In ihrer Stichprobe weisen 61% einen kontinuierlichen Verlauf auf. Leider gibt es unseres Wissens keine Literatur über Geschlechterdifferenzen bezüglich des Verlaufs bei Kindern und Jugendlichen. TAMMINGA (1997) bestätigt uns zumindest in der Hinsicht, dass er schreibt, einen chronischen Verlauf häufiger beim männlichen Geschlecht zu beobachten. Er betont auch, dass nicht alle Studien ein besseres Outcome bei Frauen finden, dass es auch Untersuchungen gibt, die keinen Unterschied bezüglich der Prognose finden, aber dass es keine Studie gibt, die ein besseres Outcome beim männlichen Geschlecht zum Ergebnis hat. Bei SZYMANSKI et al. (1995) erreichen die Män-

ner, trotz adäquater und gleicher Therapie wie bei den Frauen, deutlich seltener eine Remission. Leider haben sie nicht die Verläufe nach ICD-10 angegeben, sodass man lediglich vermuten kann, dass laut ihrer Beschreibung diese Männer einem chronischen Verlauf zuzuordnen sind.

Ad 4.) In unserer Studie ergab sich für das männliche Geschlecht keine höhere Symptombelastung. Auch bei Unterteilung der Gruppe in Very-early-onset-Gruppe und restlicher Stichprobe ergeben sich bei allen Vergleichen keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Symptombelastung. Bestätigung für unsere Ergebnisse finden wir bei MAZIADÉ et al. (1996), die ebenfalls zu dem Resultat kommen, dass männliche und weibliche im Kindes- und Jugendalter an Schizophrenie Erkrankte eine ähnlich schwere Ausprägung an positiven und negativen Symptomen haben. Wir können auch TAMMINGA (1997) bestätigen, der schreibt, dass die Symptome der Schizophrenie sich zwischen den beiden Geschlechtern nicht unterscheiden, weder im Typ noch im Ausprägungsgrad. SZYMANSKI et al. (1995) finden auch in ihrer Studie mit Erwachsenen bei Beginn der Erkrankung keine höhere Symptombelastung bei Männern und bestätigen damit unsere Resultate.

Leider wird in den meisten Studien lediglich das Vorkommen schizophrener Symptome bei beiden Geschlechtern miteinander verglichen, über den Schweregrad der Symptombelastung haben wir keine Literaturangaben gefunden.

Ad 5.) Für das Ergebnis, dass an Schizophrenie erkrankte Kinder und Jugendliche einen niedrigeren IQ aufweisen als die Durchschnittsbevölkerung, finden wir Bestätigung bei KOLVIN et al. (1971a), die einen Durchschnitts-IQ von 86 in ihrer Stichprobe finden, bei RUSSEL et al. (1989), die von einem IQ von $94 \pm 10,5$ berichten, und bei GREEN et al. (1992), bei deren Stichprobe sich der mittlere IQ auf $86,2 \pm 15,9$ beläuft. Mit unserem Ergebnis kongruent ist auch das Resultat von MCCLELLAN und MCCURRY (1999). Ihre Stichprobe erreicht beim IQ einen Mittelwert von $81,9 \pm 20,0$. Ein niedriger IQ wurde von anderen Gruppen bei 10 bis 20 % der Patienten mit Schizophrenie gefunden (EGGERS, 1978; GREEN und PADRON-GAYOL, 1986; REID, 1989; WERRY et al., 1991). Dass der niedrige IQ keine Folge der Erkrankung darstellt, zeigen AYLWARD et al. (1981) und WERRY (1992). Von den prädisponierenden Faktoren für eine schizophrene Psychose wird von R. ASARNOW et al. (1989) eine – teilweise auch familiäre – kognitive Dysfunktion angeführt. J. ASARNOW et al. (1988) und GOLDSTEIN et al. (1992) konnten es auch für die Early-onset-Schizophrenie zeigen. Dass der IQ nicht krankheitsbedingt geringer ausfällt als in der Normalbevölkerung, zeigen auch JONES et al. (1994a), die in ihrer Studie nachweisen, dass Erwachsene, die eine Schizophrenie entwickeln, in ihrer Kindheit über einen niedrigeren IQ verfügen als ihre Altersgenossen. Zu dem selben Ergebnis kommen DAVID et al. (1994) und CANNON et al. (1997) in ähnlich angelegten Studien.

MCGLASHAN und BARDENSTEIN (1990) beschreiben in ihrer Stichprobe von Erwachsenen einen signifikanten Geschlechterunterschied bezüglich des IQ. Zwar finden auch wir einen niedrigeren Durchschnitts-IQ beim weiblichen Geschlecht sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Jugendlichen mit einem Erkrankungsbeginn ab einem Alter von 14 Jahren, bei der Very-early-onset-Gruppe weicht lediglich die Gruppe, bei der der Erkrankungsbeginn definiert wird durch die erste stationäre Aufnahme wegen einer psychischen Störung, davon ab. Aber bei uns bleibt der Unterschied ohne Signifikanz.

Unseres Wissens gibt es keine Untersuchungen, die den Intelligenzquotienten von Kindern mit Very-early-onset-Schizophrenie dem IQ von Jugendlichen mit einem Erkrankungsbeginn nach dem Alter von 14 Jahren gegenüberstellen. In unserer Studie weisen Kinder, die vor dem vollendeten 14. Lebensjahr an Schizophrenie erkranken einen signifikant niedrigeren IQ auf als Betroffene, die später erkranken. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein höherer IQ mit einem besseren Outcome korreliert (EGGERS, 1978; MCCLELLAN and MCCURRY, 1999), sodass man wieder auf das Ergebnis hingeführt wird, dass Very-early-onset-Erkrankte eine besonders ungünstige Prognose bezüglich des Outcome haben.

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den bereits zu der Thematik veröffentlichten Resultaten gut überein. Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien sind sicher auch damit zu erklären, dass Begriffe und Definitionen unterschiedlich interpretiert werden. Bereits bei der Diagnosestellung ist durch die Verwendung verschiedener Diagnosesysteme die Vergleichbarkeit nicht immer gegeben.

7. Einschränkungen

Schon 1992 stellte WERRY fest, dass Studien über Patienten mit Early-onset-Schizophrenie wegen der niedrigen Inzidenz selten und meist unvollständig sind. Laut BLEULER (1972) und LUTZ (1972) beginnen ungefähr 4% der schizophrenen Psychosen vor dem 15., 0,5 bis 1% vor dem 10. Lebensjahr. Die Inzidenz ist entsprechend niedrig. Nach Untersuchungen von BEITCHMAN (1985) sind Schizophrenien mit Beginn vor dem 15. Lebensjahr 50 Mal seltener als solche nach dem 15. Lebensjahr. Auch in unserer Studie stellt die niedrige Inzidenz ein Hindernis dar, obwohl wir unsere Daten über einen relativ langen Zeitraum erhoben haben. Unser Hauptanliegen bestand darin, Kinder und Jugendliche auf Geschlechterunterschiede bezüglich des Alters bei Erkrankungsbeginn zu untersuchen. Hierfür haben wir uns die Mühe gemacht zu berechnen, bei welcher Anzahl von Patienten bei unseren gegebenen Differenzen im Alter bei Erkrankungsbeginn der Schizophrenie eine Power von 80 % erreicht werden kann. Mit Gruppengrößen von 159 Mädchen und 192 Jungen erreicht man eine Power von 80%, um bei einer gegebenen Differenz von 1,1 Jahr und einem Mittelwert des Alters bei ersten Anzeichen für eine psychische Störung von 12,3 Jahren für die Mädchen mit einer Standardabweichung von 3,6 Jahren und einem Altersmittelwert für die Jungen von 11,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,2 Jahren auf einem Signifikanzniveau von 0,05 und unter Verwendung des einseitigen Mann-Whitney-U-Tests die Nullhypothese, dass dieser Unterschied zufällig ist, verwerfen zu können. Übertragen auf die drei weiteren Definitionen für den Beginn der schizophrenen Erkrankung ergibt sich für das Alter bei ersten Anzeichen für eine schizophrene Psychose bei einer Differenz von 0,9 Jahren ein N von 48 für die Mädchen und von 59 für die Jungen, für das Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer psychischen Erkrankung bei gegebenem Unterschied von 0,4 Jahren eine Anzahl von 265 Mädchen und 319 Jungen und schließlich für das Alter bei erster stationärer Aufnahme wegen einer Schizophrenie mit einer Differenz von ebenfalls 0,4 Jahren eine Gruppengröße von 217 für das weibliche und von 261 für das männliche Geschlecht. Auch für das Geschlechterverhältnis haben wir die Berechnungen durchgeführt und wir sind dabei auf das Ergebnis gekommen, dass wir eine Gruppengröße von 321 Kindern und Jugendlichen untersuchen müssten, um bei unserem gegebenen Verhältnis die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau von 0,05 verwerfen zu können. Durch unsere im Verhältnis zu den benötigten Zahlen kleine Stichprobe wird vor allem bei Unterteilung der Gruppe in Untergruppen zur Untersuchung von Differenzen unsere Arbeit limitiert. Der Mangel an Power steigert dabei die Wahrscheinlichkeit, gegebene signifikante Unterschiede nicht zu erfassen (Fehler zweiter Art). Allerdings ist das ein Problem, das sich bei der Seltenheit der Erkrankung durch fast die gesamte Literatur durchzieht.

Ein weiteres Problem, das aber ebenfalls mit der niedrigen Patientenzahl zusammenhängt, besteht darin, dass die Angabe von p-Werten aufgrund der Problematik multiplen Testens in vielen Fällen als explorative Maßzahl erfolgte, es wurde deshalb nicht explizit hinsichtlich multiplen Testens korrigiert.

8. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Untersuchung mit retrospektiven Elementen. Die an Schizophrenie erkrankten Kinder und Jugendlichen wurden nach der stationären Aufnahme prospektiv nach einem vorher festgelegten Regime regelmäßig untersucht. Anhand des „instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia“ („IRAOS“) wurde retrospektiv der Beginn der schizophrenen Erkrankung festgelegt. Ziel der Studie war die Untersuchung von an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen auf Geschlechterunterschiede hinsichtlich zahlenmäßiger Unterschiede, Erkrankungsalter, Krankheitsverlauf, Symptombelastung und kognitiver Leistungsfähigkeit.

Untersucht wurden alle Patienten, die vom 01.05.1991 bis zum 30.11.1999 in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Marburg mit der Diagnose Schizophrenie stationär aufgenommen wurden und bei denen ein Drogenkonsum und eine organische Ursache für die Symptomatik ausgeschlossen werden konnten.

Bei Aufnahme wurde durch einen erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiater eine ausführliche Anamnese mit den Erziehungsberechtigten durchgeführt, die Krankengeschichte durch Informationen aus Arztbriefen, soweit eine vorhergehende Kontaktaufnahme mit einer medizinischen oder psychologischen Einrichtung stattgefunden hat, ergänzt und nach Stabilisierung des klinischen Zustands mit den Patienten die persönliche Anamnese erhoben. Sobald der an Schizophrenie Erkrankte als hierfür belastbar eingestuft wurde, erfolgte die Testung des Intelligenzquotienten nach HAWIK. In wöchentlichen Interviews wurde die Psychopathologie anhand der „Brief psychiatric rating scale“ (BPRS) im Verlauf untersucht. Wo es nötig war, wurde die Diagnose im Verlauf revidiert und der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Die Fragestellungen und Hypothesen der vorgestellten Studie lassen sich auf der Grundlage der Diskussion, in der die entsprechende Literatur zitiert wurde, die unsere Resultate untermauert, zusammengefasst wie folgt beantworten: (1) Bei Erstmanifestation der Schizophrenie vor dem vollendeten 14. Lebensjahr erkranken Jungen häufiger als Mädchen. Liegt der Beginn der schizophrenen Erkrankung jenseits davon, gibt es keine Bevorzugung eines Geschlechts. (2) Es gibt keinen Geschlechterunterschied bezüglich des Alters bei Beginn der Schizophrenie, weder bei der Very-early-onset-Form noch bei Erkrankung ab dem Alter von 14 Jahren. (3) Unter den schizophren Erkrankten mit kontinuierlichem Verlauf nehmen männliche Betroffene einen Anteil von 58% ein. In der Very-early-onset-Gruppe nimmt die Schizophrenie mit 64% häufiger einen kontinuierlichen Verlauf als in der Gruppe, die jenseits des 14. Lebensjahres erkrankt, hier beläuft sich der Anteil an kontinuierlich Erkrankten 37% (erste Anzeichen für eine psychische Störung). (4) Es gibt keinen Geschlechterunterschied in der Symptombelastung bei Erkrankungsbeginn. (5) Auch bezüglich des Intelligenzquotienten als Hinweis für die kognitive Leistungsfähigkeit finden sich zwischen den Geschlechtern keine Differenzen. An Schizophrenie erkrankte Kinder und Jugendliche weisen einen niedrigeren IQ auf als die Durchschnittsbevölkerung. Kinder mit Very-early-Onset der Schizophrenie verfügen über einen niedrigeren Intelligenzquotienten als Jugendliche, die später erkranken.

Insgesamt lassen sich unsere Ergebnisse gut mit dem bisher zu diesem Thema Veröffentlichten in Einklang bringen. Zu den Geschlechterunterschieden bezüglich der Symptombelastung und Unterschieden in der kognitiven Leistungsfähigkeit

higkeit zwischen der Very-early- und der Early-onset-Gruppe haben wir keine Literaturangaben gefunden. Da die übrigen Resultate aufgrund der guten Übereinstimmung mit den Literaturangaben als relativ repräsentativ gelten können, gehen wir davon aus, dass unsere Ergebnisse bezüglich der zwei weiter oben genannten Punkte ebenfalls als repräsentativ gelten können. Eine Überprüfung durch weitere Studien ist allerdings unabdingbar, zumal die Arbeit - wie fast alle, die sich mit kindlicher Schizophrenie beschäftigen - gewissen Einschränkungen unterliegt.

9. Summary

The paper on hand is a prospective investigation containing retrospective elements. After hospitalisation, children and adolescents with schizophrenia are examined prospectively on a regular basis according to a previously determined regimen. The onset of the schizophrenic disorder was established retrospectively using the "instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia" ("IRAOS"). Target of the study was the investigation of children and adolescents with schizophrenia for gender differences with regard to numerical differences, age at onset, course of the disease, symptoms and cognitive function.

All patients diagnosed with schizophrenia and hospitalised at the Marburg Mental Health Clinic for Children and Adolescents from 1 May 1991 until 30 November 1999 were investigated, after drug consumption and organical causes for the symptoms were ruled out.

On admission, a comprehensive anamnesis was carried out by an expert psychiatrist for children and adolescents, together with the legal guardian. The medical history was supplemented with information from physicians' letters, if prior contact was made with a medical or psychological institution, and the personal history was carried out together with the patients after stabilisation of their clinical status. As soon as the schizophrenic patient was seen fit, the intelligence quotient was tested according to HAWIK. During weekly interviews, the psychopathology was investigated during the course by means of the "brief psychiatric rating scale" (BPRS). The diagnosis was revised during the course when necessary and the patient excluded from the study.

On the basis of the discussion quoting the corresponding literature, which supports our results, the issues and hypotheses of the study presented can be summarised as follows: (1) If the primary manifestation of schizophrenia falls before the age of 14, boys contract the disease more often than girls. If the onset of the schizophrenic disease falls beyond this age, there is no gender preference.

(2) There is no gender difference with regard to age at the onset of schizophrenia, neither in association with the very early onset form nor if the disease sets in after the age of 14. (3) Among schizophrenic patients with continuous course, the percentage of males with the disease is 58%. In the very early onset group, the ratio of schizophrenic patients with continuous course is 64% and therefore higher than in the group in which the disease sets in after the age of 14. Here, the rate of schizophrenic patients with continuous course is 37% (first signs of mental disorder).

(4) At the onset of the disease, there is no gender difference with regard to symptoms. (5) Neither are there gender differences in terms of intelligence quotas as indication of cognitive function. Children and adolescents with schizophrenia have a lower IQ than the average population. Children with very early onset schizophrenia have a lower intelligence quota than adolescents who contract the disease at a later time.

Overall, our results are well consistent with previous publications on this subject. We found no bibliographical references regarding symptoms and differences in cognitive function between the very early onset group and the early onset group. Since the remaining results can be regarded to be relatively representative because they are well in line with the bibliographical references,

we assume that our results in terms of the two other issues mentioned above can be regarded to be representative as well. However, verification with a further study is necessary, especially because the paper is subject to certain limitations – as are almost all papers dealing with the subject of childhood schizophrenia.

10. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BPRS	Brief psychiatric rating scale (s. Abschnitt Methodik)
CAM	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase
cAMP	zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat
CREB	cAMP-responsives Element-bindendes Protein
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EOS	Early-onset-Schizophrenie
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
5HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
5HT _{2A}	Serotoninrezeptor
ICD	International classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient (s. Abschnitt Methodik)
IRAOS	instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia (s. Abschnitt Methodik)
MAP	mitogen-aktivierte Proteinkinase
Odds Ratio	= relatives Risiko, bedingte Wahrscheinlichkeiten werden in Verhältnis gesetzt, um den Faktor anzugeben, um den exponierte Personen stärker gefährdet sind als nicht exponierte: Odds ratio = Inzidenzrate bei Exponierten geteilt durch die Inzidenzrate bei Nicht-Exponierten
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
RDC	The Research Diagnostic Criteria
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences Version 9 (s. Abschnitt Methodik)
Tbl.	Tabelle
VEOS	Very-early-onset-Schizophrenie

11. Literaturverzeichnis

1. **ABI-DARGHAM, A.**; LARUELLE, M.; AGHAJANIAN, G. K.; CHARNEY, D.; KRYSTAL, J.: The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 9 (1): 1 - 17, 1997.
2. **ABOITIZ, F.**; RODRIGUEZ, E.; OLIVARES, R.; ZAIDEL, E.: Age-related changes in fibre composition of the human corpus collosum: sex differences. *Neuroreport* 7: 1761 - 1764, 1996.
3. **ADDINGTON, D.**; ADDINGTON, J.; PATTEN, S.: Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 41: 265 - 268, 1996.
4. **ALBUS, M.**; and MAIER, W.: Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 18: 51 - 57, 1995.
5. **ALBUS, M.**; SCHERER, J.; HUEBER, S.; LECHLEUTHNER, T.; KRAUS, G.; ZAUSINGER, S. et al.: The impact of familial loading on gender differences in age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 89: 132 - 134, 1994.
6. **ALDA, M.**; AHRENS, B.; LIT, W.; DVORAKOV, M.; LABELLE, A.; ZVOLSKY, P. et al.: Age of onset in familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 93: 447 - 450, 1996.
7. **AMERICAN** Psychiatric Association (APA): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 3rd ed. (DSM-III). APA. Washington DC, 1980.
8. **AMERICAN** Psychiatric Association (APA): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 3rd ed. revised (DSM-III-R). APA. Washington, 1987 (dtsh. Bearb.: WITTCHEM, H.-U.; SASS, H.; ZAUDIG, M.; KOEHLER, K.: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-III-R), Beltz, Weinheim, 1989
9. **ANDIA, A. M.**; ZISOOK, S.; HEATON, R. K.; HESSELINK, J.; JERNIGAN, T.; KUCK, J.; MORGANVILLE, J.; BRAFF, D. L.: Gender differences in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 183: 522 - 528, 1995.
10. **ANGERMEYER, M.C.**; KÜHN, L.: Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 237: 351 - 364, 1988.
11. **ANGERMEYER, M.C.**; GOLDSTEIN, J. M.; KÜHN, L.: Gender differences in schizophrenia: Rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 19: 365 - 382, 1989.
12. **ANDREASEN, N. C.**: The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). *University of Iowa. Iowa City, 1984a.*
13. **ANDREASEN, N. C.**: The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). *University of Iowa. Iowa City, 1984b.*
14. **ANDREASEN, N. C.**: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43: 136 - 144, 1986.
15. **ANDREASEN, N. C.**; EHRHARDT, J. C.; SWAYZE, V. W.; ALLIGER, R. J.; YUH, W. T. C.; COHEN, G.; et al.: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47: 35 - 44, 1990.
16. **ANDREASEN, N. C.**; FLAUM, M.; ARNDT, S.; ALLIGER, R.; SWAYZE, V. W.: Positive and negative symptoms: assessment and validity. In: MARNEROS, A.; ANDREASEN, N. C.; TSUANG, M. T. (Eds.): *Negative versus positive schizophrenia*, 28 - 51. Springer, Berlin, Heidelberg 1991.
17. **ANDREASEN, N. C.**; FLAUM, M.; SWAYZE, V.; TYRELL, G.; ARNDT, S.: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch*

- Gen Psychiatry* 47, 615 - 621, 1990.
18. **ANDREASEN, N. C.**, OLSEN, S.: Negative versus positive schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39, 789 - 794, 1982.
 19. **ANNELL, A.**: The prognosis of psychotic syndromes in children. *Acta Psychiatr Scand* 39: 235 - 241, 1963.
 20. **ARNOLD, A. P.**; GORSKI, R. A.: Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Ann Rev Neurosci* 7: 413 - 442, 1984.
 21. **ASARNOW, J. R.**; BEN-MEIR, S.: Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern, and severity of impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 29: 477 - 488, 1988.
 22. **ASARNOW, J. R.**; TOMSON, M. C.; GOLDSTEIN, M. J.: Childhood-onset schizophrenia: A follow-up study. *Schizophr Bull* 20 (4): 599 - 617, 1994.
 23. **ASARNOW, R. F.**; ASARNOW, J. R.; STRANDBURG, R.: Schizophrenia: A developmental perspective. In D. Cicchetti (Ed.), *Rochester symposium on developmental psychology* (pp. 189 - 220). New York: Cambridge University Press, 1989.
 24. **ASARNOW, J. R.**; TOMSON, M. C.: Childhood-onset schizophrenia: A follow-up study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 8, Suppl. 1: I/9 - I/2, 1999.
 25. **AYLWARD, E.**; WALKER, E.; BETTES, B.: Intelligence in schizophrenia: Meta-analysis of the research. *Schizophr Res* 10(3), 430 - 459, 1984.
 26. **BARDENSTEIN, K. K.**; McGLASHAN, T. H.: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A review. *Schizophr Res* 3: 159 - 172, 1990.
 27. **BARNES, T. R.**; CURSON, D. A.; LIDDEL, P. F.; PATEL, M.: The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic in patients. *Brit J Psychiatry* 154, 486 - 491, 1989.
 28. **BASHIR, M.**; RUSSEL, J.; JOHNSON, G.: Bipolar affective disorder in adolescence: A 10 year study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 21: 36 - 43, 1987.
 29. **BEISER, M.**; ERICKSEN, D.; FLEMING, J. A. E.; IACONO, W. G.: Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 150: 1349 - 1354, 1993.
 30. **BEITCHMAN J. H.**: Childhood schizophrenia: a review and comparison with adult-onset schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 8(4): 793 - 814, 1985.
 31. **BELL, M.**; MILSTEIN, R.; BEAMGOULET, J.; LYSAKER, P.; CICHETTI, D.: Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale - reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis* 80, 723 - 728, 1992.
 32. **BELLODI, L.**; BUSSOLENI, C.; SCORZA-SMERALDI, R.; GRASSI, G.; ZACCHETTI, L.; SMERALDI, E.: Family study of schizophrenia exploratory analysis for relevant factors. *Schizophr Bull* 12: 120 - 128, 1986.
 33. **BENES, F. M.**: Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr Bull* 15: 585 - 593, 1989.
 34. **BERATIS, S.**; GABRIEL, J.; HOIDAS, S.: Age at onset of subtypes of schizophrenia. *Schizophr Bull* 20, 287 - 296, 1994.
 35. **BETTES, B. A.**; WALKER, E.: Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 28, 555 - 586, 1987.
 36. **BEYER, E.**: Estrogen and the developing mammalian brain. *Anat Embryol*

- (Berl) 199: 379 - 390, 1999.
37. **BLAND, R. C.:** Long-term mental illness in Canada: an epidemiological perspective on schizophrenia and affective disorders. *Can J Psychiatry* 29 (3): 242 - 246, 1984.
 38. **BLEULER, E.:** Die schizophrenen Geistesstörungen. *Stuttgart, Germany. Thieme, 1972.*
 39. **BOGERTS, B.;** ASHTARI, M.; DEGREEF, G.; ALVIS, J. M. J.; BILDER, R. M.; LIEBERMAN, J. A.: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimag* 35: 1 - 13, 1990.
 40. **BOSSE, R.;** DI PAOLO, T.: The modulation of brain dopamine and GABA-A receptors by estradiol: A clue for CNS changes occurring at menopause. *Cell Mol neurobiol* 16 (2): 199 - 212, 1996.
 41. **BRICKENKAMP, R.:** Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungstest. *Hogrefe, Göttingen, 1975.*
 42. **BUFFERY, A. W.:** Sex differences in the development of hemispheric asymmetry of function in the human brain. *Brain Res* 31 (2): 364 - 365, 1971.
 43. **BUNK, D.;** EGGERS, C.; KLAPAL, M.: Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *European Child and Adolescent Psychiatry* 8 (Suppl. 1): 129 - 35, 1999.
 44. **BURBACH, D. J.;** LEWINE, R.; MELTZER, H. Y.: Diagnostic concordance for schizophrenia as a function of sex. *J Consult Clin Psychol* 52 (3): 478 - 479, 1984.
 45. **BUSATTO, G. F.;** KERWIN, R. W.: Perspectives on the role of serotonergic mechanisms in the pharmacology of schizophrenia. *J Psychopharmacology* 11 (1); 3 - 12, 1997.
 46. **CANNON, M.;** JONES, P.; HUTTENEN, M.; MURRAY, R.: School performance and later schizophrenia. *Schizophr Res* 24: 247, 1997.
 47. **CANNON, T. D.;** BEARDEN, C. E.; HOLISTER, M.; HADLEY, T.: A prospective cohort study of childhood cognitive deficits as precursors of schizophrenia. *Schizophr Res* 24: 99 - 100, 1997.
 48. **CANNON, T. D.;** KAPRIO, J.; LONNQVIST, J.; HUTTENEN, M.; KOSKENVUO, M.: The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. *Arch Gen Psychiatry* 55: 67 - 74, 1998.
 49. **CANTOR, S.:** The schizophrenic child. *Montreal, P.Q.: Eden Press, 1982.*
 50. **CAPLAN, R.;** GUTHRIE, C.; FISH, B.; TANGUAY, P. E.; DAVID-LANDO, G.: The Kiddie Formal Thought Disorder Rating Scale: Clinical assessment, reliability, and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28: 408 - 416, 1989.
 51. **CAPLAN, R.;** PERDUE, S.; TANGUAY, P. E.; FISH, B.: Formal thought disorder in childhood onset schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 31: 1103 - 1114, 1990.
 52. **CARDNO, A. G.;** JONES, L. A.; MURPHY, K. C.; SANDERS, R. D.; ASHERSON, P.; OWEN, M. J.; MCGUFFIN, P.: Sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder: associations of subtypes, symptoms and demographic variables. *Psychol Med* 28: 815 - 823, 1998.
 53. **CARLSON, G. A.:** Child and adolescent mania: Diagnostic considerations. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 31: 331 - 342, 1990.
 54. **CARPENTER, W. T.;** HEINRICHS, D. W.; ALPHS, L. D.: Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11: 440 - 452, 1985.
 55. **CASTLE, D. J.:** Gender and age at onset in schizophrenia. *In: Howard,*

- R., Rabins, P., Castle, D. (Eds.), *Late Onset Schizophrenia*. Wrigton Biomedical, Hampshire, pp. 147 - 164, 1999.
56. **CASTLE, D. J.**; ABEL, K.; TAKEI, N.; MURRAY, R. M.: Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? *Schizophr Bull* 21 (1): 1 - 12, 1995.
 57. **CASTLE, D. J.**; HOWARD, R.: What do we know about the etiology of late-onset schizophrenia? *Eur Psychiatry* 7 (3): 99 - 108, 1992.
 58. **CASTLE, D. J.**; MURRAY, R. M.: The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 21: 565 - 575, 1991.
 59. **CASTLE, D. J.**; MURRAY, R. M.: The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 19 (4): 691 - 699, 1993.
 60. **CASTLE, D. J.**; SHAM, P. C.; MURRAY, R. M.: Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res* 33: 179 - 183, 1998.
 61. **CASTLE, D. J.**; SHAM, P. C.; WESSELY, S.; MURRAY, R. M.: The subtyping of schizophrenia in men and women: A latent class analysis. *Psychol Med* 24: 41 - 51, 1994.
 62. **CASTLE, D. J.**; WESSELY, S.; MURRAY, R. M.: Sex and schizophrenia: Effects of diagnostic stringency and associations with premorbid variables. *Br J Psychiatry* 162: 658 - 664, 1993.
 63. **CETINGOK, M.**; CHU, C.; PARK, D.: The effect of culture on the sex differences in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 36 (4): 272 - 279, 1990.
 64. **CHAN, R. S.**; HUEY, E. D.; MAECKER, H. L.; CORTOPASSI, K. M.; HOWARD, S. A.; IYER, A. M. et al.: Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol* 6 (4): 481 - 491, 1996.
 65. **CHANG, S. S.**; RENSCHAW, D. C.: Psychosis and pregnancy. *Compr Ther* 12 (10): 36 - 41, 1986.
 66. **CHEN, R. Y.**; SWANN, A. C.; BURT, D. B.: Stability of diagnosis in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 682 - 686, 1996.
 67. **CHILDERS, S. E.**; HARDING, C. M.: Gender, premorbid social functioning and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophr Bull* 16(2): 309 - 318, 1990.
 68. **CHU, C. C.**; ABI-RARGHAM, A.; ACKERMAN, B.; CETINGOK, M.; KLEIN, H. E.: Sex differences in schizophrenia. *Inter J Soc Psychiatry* 35: 237 - 244, 1989.
 69. **COHEN, R. Z.**; SEEMANN, M. V.; GOTOWIEC, A.; KOPALA, L.: Earlier Puberty as a Predictor of Later Onset of Schizophrenia in Women. *Am J Psychiatry* 156: 1059 - 1064, 1999.
 70. **COOPER, J. E.**; GOODHEAD, D.; CRAIG, T.; HARRIS, M.; HOWAT, J.; KORER, J.: The incidence of schizophrenia in Nottingham. *Br J Psychiatry* 151: 619 - 626, 1987.
 71. **COPOLOV, D. L.**; MCGORRY, P. D.; SINGH, B. S.; PROEVE, M.; VAN RIEL, R.: The influence of gender on the classification of psychotic disorders - a multidagnostic approach. *Acta Psychiatr Scand* 82: 8 - 13, 1990.
 72. **CORNBLATT, B. A.**; LENZENWEGER, M. F.; DWORKIN, R. H.; ERLLENMEYER-KIMLING, L.: Positive and negative schizophrenic symptoms, attention, and information processing. *Schizophr Bull* 11: 379 - 408, 1985.
 73. **COWELL, P. E.**; KOSTIANOVSKI, D. K.; GUR, R. C.; TURETSKY, B. I.; GUR, R. E.: Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 799 - 805, 1996.
 74. **CROW, T. J.**: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease

- process? *Brit Med J* 280: 66 - 68, 1980.
75. **CROW, T. J.**; DONE, D. J.; SACKER, A.: Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245: 61 - 69, 1995.
 76. **CROW, T. J.**; DONE, D. J.; SACKER, A.: Birth cohort study in the antecedents of psychosis: ontogeny as witness to phylogenetic origins. *Search for the Causes of Schizophrenia. Vol. III (ed. H. Häfner and W. F. Gattaz), pp. 3 - 20, 1995. Springer-Verlag, Berlin.*
 77. **CUTTING, J. C.**; CLARE, A. W.; MANN, A. H.: Cycloid psychosis: Investigation of the diagnostic concept. *Psychol Med* 8: 637 - 648, 1978.
 78. **DAVID, A. S.**; MALMBERG, A.; LEWIS, G.; ALLELBECK, P.: Psychiatric morbidity, social development and cognition and later schizophrenia: premorbid adjustment or prodrome? *Schizophr Res* 24: 249, 1994.
 79. **DAVID, A. S.**; MALMBERG, A.; LEWIS, G.; BRANDT, L.; ALLELBECK: Premorbid Neuropsychological Performance as a Risk Factor for Schizophrenia: 13-year follow-up of 50.000 conscripts. *Schizophr Res* 15: 114, 1994.
 80. **DAVIES, N.**; RUSSELL, A.; JONES, P.; MURRAY, M: Which characteristics of schizophrenia predate psychosis? *J Psychiatr Res* 32: 121 - 131, 1998.
 81. **DE BATTISTA, C.**; LAWRENCE SMITH, D.; SCHATZBERG, A. F.: Modulation of monoamine neurotransmitters by estrogen: clinical implications. *Rev Psychiatry* 18: 137 - 166, 1999.
 82. **DELISI, L. E.**; GOLDIN, L. R; MAXWELL, M. E.; KAZUBA, D. M.; GERSON, E. S.: Clinical features of illness in siblings with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 44: 891 - 896, 1987.
 83. **DELISI, L. E.**; BASS, N.; BOCCIO, A.; SHILDS, G.; MORGANTI, C.; VITA, A.: Age of onset in familial schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 334 - 335, 1994.
 84. **DE SALVIA, D**; BARBATO, A; ALVO, P; ZADRO, F: Prevalence and incidence of schizophrenic disorders in Portoguardo. An Italian case registry study. *J Nerv Ment Dis* 181: 275 - 282, 1993.
 85. **DILLING, H.**; MOMBOUR, W.; SCHMIDT, M. H.: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. *ICD 10, Huber, Bern, 95 - 117, 1991.*
 86. **DI PAOLO, T.**: Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 5 (1): 27 - 41, 1994.
 87. **DI PAOLO, T.**; POYET, P.; LABRIE, F.: Effect of chronic estradiol and haloperidol treatment on striatal dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 73: 105 - 106, 1981.
 88. **DONE, D. J.**; CROW, T. J.; JOHNSTONE, E. C.; SACKER, A.: Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *Brit Med J* 309: 699 - 703, 1994.
 89. **DOWNHILL, J. E. Jr.**; BUCHSBAUM, M. S.; WEI, T.; SPIEGEL-COHEN, J.; HAZLETT, E. A.; HAZNEDAR, M. M.; SILVERMAN, J.; SIEVER, L. J.: Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 42: 193 - 208, 2000.
 90. **DUNCAN, T.**: Gender, social mobility and psychiatric diagnosis. *Soc Sci Med* 46 (9): 1235 - 1247, 1998.
 91. **DWORKIN, R. H.**: Patterns of sex differences in negative symptoms and social functioning consistent with separate dimensions of schizophrenic psychopathology. *Am J Psychopathology* 147: 347 - 349, 1990.
 92. **EATON, W.W.**: Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiol Rev* 7: 105 - 126,

- 1985.
93. **EGGERS, C.:** Prognose und Verlauf kindlicher und präpuberaler Schizophrenien. *Unpublished doctoral thesis, Medical School, University of Marburg, 1967.*
 94. **EGGERS, C.:** Verlaufsweisen kindlicher und präpuberaler Schizophrenien. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie. Bd. 9. *Springer, Berlin, 1973.*
 95. **EGGERS, C.:** Course and prognosis in childhood schizophrenia. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia 8: 21 - 36, 1978.*
 96. **EGGERS, C.:** Schizoaffective psychoses in childhood: A follow-up study. *Journal of Autism and Developmental Disorders 19: 327 - 342, 1989.*
 97. **EGGERS, C.;** BUNK, D.: The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42 year follow-up. *Schizophr Bull 23 (1): 105 - 117, 1997.*
 98. **EGGERS, C.;** BUNK, D.; VOLBERG, G.; RÖPKE, B.: The ESSEN study of childhood-onset schizophrenia: Selected results. *European Child and Adolescent Psychiatry 8 (Suppl. 1): 121 - 28, 1999.*
 99. **ENDICOTT, J.;** NEE, J.; FLEISS, J.; COHEN, J.; WILLIAMS, J. B. W.; SIMON, R.: Diagnostic criteria for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 39: 884 - 889, 1982.*
 100. **ERLENMEYER-KIMLING, L.;** CORNBLATT, B. A.; ROCK, D.; ROBERTS, S.; BELL, M.; WEST, A.: The New York High Risk Project: anhedonia, attentional deviance and psychopathology. *Schizophr Bull 19: 141 - 153, 1993.*
 101. **FALKAI, P.;** BOGERTS, B.; OVARY, I.: „Developmental Neuropathology in Schizophrenia.“ Presented at the World Psychiatric Association, Oslo, Norway, August 1990.
 102. **FARAONE, S. V.;** CHEN, W. J.; GOLDSTEIN, J. M., TSUANG, M. T.: Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry 164: 625 - 629, 1994.*
 103. **FEINBERG, I.:** Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res 17: 319 - 330, 1982.*
 104. **FENNIG, S.;** PUTNAM, K.; BROMET, E. J.; GALAMBOS, N.: Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand 92 (3): 173 - 177, 1995.*
 105. **FINK, G.;** SUMNER, B. E. H.: Oestrogen and mental state. *Nature 383: 306, 1996.*
 106. **FINK, G.;** SUMNER, B. E. H.; McQUEEN, J. K.; WILSON, H.; ROSIE, R.: Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol 25: 764 - 775, 1998.*
 107. **FINK, G.;** SUMNER, B. E. H.; ROSIE, R.; GRACE, O.; QUINN, J. P.: Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol 16: 325 - 344, 1996.*
 108. **FISH, B.:** Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. *Arch Gen Psychiatry 34, 1297 - 1313, 1977.*
 109. **FISH, B.;** MARCUS, J.; HANS, S. L.; AUERBACH, J. G.; PERDUE, S.: Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: *Arch Gen Psychiatry 49: 221 - 235, 1992.*
 110. **FLIESS, J. L.:** Statistics for rates and proportions. *Wiley, New York, 1981.*
 111. **FLOR-HENRY, P.:** Gender, hemispheric organization and psychopathology. *Soc Sci Med 12B: 155 - 162, 1978.*
 112. **FLOR-HENRY, P.:** Influence of gender in schizophrenia as related to other psychopathological syndromes. *Schizophr Bull 16 (2): 211 - 227, 1990.*

113. **FOERSTER, A.**; LEWIS, S.; OWEN, M.; MURRAY, R. M.: Low birth weight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 5: 3 - 20, 1991.
114. **FOERSTER, A.**; LEWIS, S.; OWEN, M.; MURRAY, R. M.: Premorbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 158: 171 - 176, 1991.
115. **FOERSTER, A.**; LEWIS, S.; OWEN, M.; MURRAY, R. M.: Premorbid personality and psychosis: effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 24, 515 - 521, 1991.
116. **FOLNEGOVIC, Z.**; FOLNEGOVIC-SMALC, V.: Schizophrenia in Croatia: age at onset differences between males and females. *Schizophr Res* 14: 83 - 91, 1994.
117. **FOLNEGOVIC-SMALC, V.**; FOLNEGOVIC, Z.; KULCAR, Z.: Age of disease onset in Croatia's hospitalized schizophrenics. *Br J Psychiatry* 156: 368 - 372, 1990.
118. **FRANZEK, E.**; BECKMANN, H.: Sex differences and distinct subgroups in schizophrenia. *Psychopathology* 25: 90 - 99, 1990.
119. **FREEDMAN, L. R.**; ROCK, D.; ROBERTS, S. A.; CORNBLATT, B. A.; ERLNMEYER-KIMLING, L.: The New York High-Risk Project: attention, anhedonia and social outcome. *Schizophr Res* 30: 1 - 9, 1998.
120. **FRIEDRICH, M. H.**: Adoleszentenpsychosen. Pathoplastische und psychopathologische Kriterien. *Bibliotheca Psychiatrica Nr. 163*. Karger, Basel München.
121. **GARCIA-SEGURA, L. M.**; AZCOITIA, I.; DONCARLOS, L. L.: Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 63: 29 - 60, 2001.
122. **GARCIA-SEGURA, L. M.**; CARDONA-GOMEZ, P.; NAFTOLIN, F. CHOWEN, J. A.: Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroreport* 9: 593 - 597, 1998.
123. **GARRALDA, M. E.**: Psychotic children with hallucinations. *Br J Psychiatry* 145: 74 - 77, 1984.
124. **GATTAZ, W. F.**; VOGEL, P.; RIECHER-RÖSSLER, A.; SODDU, G.: Influence of the menstrual cycle on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36: 137 - 139, 1994.
125. **GESCHWIND, N.**; GALABURDA, A. M.: Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology. I. A hypothesis and program for research. *Arch Neurol* 42 (5): 428 - 459, 1985.
126. **GLICK, I. D.**; STEWART, D.: A new drug treatment for premenstrual exacerbation of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 21 (4): 281 - 287, 1980.
127. **GOLDACRE, M.**; SHIWACH, R.; YEATES, D.: Estimating incidence and prevalence of treated psychiatric disorders from routine statistics: The example of schizophrenia in Oxfordshire. *J Epidemiol Community Health* 48: 318 - 322, 1994.
128. **GOLDSTEIN, J. M.**: Psychosocial issues. *Schizophrenia Bulletin* 13: 157 - 171, 1987.
129. **GOLDSTEIN, J. M.**: Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145: 684 - 689, 1988.
130. **GOLDSTEIN, J. M.**: Sex and brain abnormalities in schizophrenia: fact or fiction? *Havard Rev Psychiatry* 4: 110 - 115, 1996.
131. **GOLDSTEIN, J. M.**; FARAONE, S. V.; CHEN, W. J.; TOLOMICZENCKO, G.; TSUANG, M. T.: Sex differences in the familial transmission of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 156: 819 - 826, 1990.
132. **GOLDSTEIN, J. M.**; FARAONE, S. V.; CHEN, W. J.; TSUANG, M. T.:

- Gender and the familial risk for schizophrenia. Disentangling confounding factors. *Schizophr Res* 7(2): 135 - 140, 1992.
133. **GOLDSTEIN, J. M.**; FARAONE, S. V.; CHEN, W. J.; TSUANG, M. T.: Genetic heterogeneity may in part explain sex differences in the familial risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 38: 808 - 813, 1995.
 134. **GOLDSTEIN, J. M.**; KENNEDY, D. N.; CAVINESS, V. S.: Brain development, XI, Sexual dimorphism. *Am J Psychiatry* 156 (3): 352, 1999.
 135. **GOLDSTEIN, J. M.**; LINK, B. G.: Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 22 (2): 141 - 155, 1988.
 136. **GOLDSTEIN, J. M.**; SANTANGELO, S. L.; SIMPSON, J. C.; TSUANG, M.: The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia, a latent class analytic approach. *Schizophr Bull* 16: 263 - 275, 1990.
 137. **GOLDSTEIN, J. M.**; TSUANG, M.; FARAONE, S. V.: Gender and schizophrenia: implications for understanding the heterogeneity of the illness. *Psychiatry Res* 28: 243 - 253, 1989.
 138. **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 (2): 208 - 212, 1995.
 139. **GREEN, P. S.**; SIMPKINS, J. W.: Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 18: 347 - 358, 2000.
 140. **GREEN, W. H.**; PADRON-GAYOL, M.: Schizophrenic disorder in childhood: its relationship to DSM-III criteria. In C. Shagass (Ed.), *Biological psychiatry 1985* (pp. 1484 - 1486). Amsterdam: Elsevier. 1986.
 141. **GREEN, W. H.**; PADRON-GAYOL, M.; HARDESTY, A. S.; BASSIRI, M.: Schizophrenia with childhood onset: A phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(5): 968 - 976, 1992.
 142. **GREEN, M.**; WALKER, E.: Symptom correlates of vulnerability to backward masking in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 143: 181 - 186, 1986.
 143. **GRIDLEY, K. E.**; GREEN, P. S.; SIMPKINS J. W.: Low concentrations of estradiol reduce beta-amyloid (25-35)-induced toxicity, lipid peroxidation and glucose utilization in human SK-N-SH neuroblastoma cells. *Brain Res* 778: 158 - 165, 1997.
 144. **GUIVARC'H, D.**; VINCENT, J. D.; VERNIER, P.: Alternative splicing of the D2 dopamine receptor messenger ribonucleic acid is modulated by activated sex steroid receptors in the MMQ prolactin cell line. *Endocrinology* 139: 4213 - 4221, 1998.
 145. **GUR, R. E.**; PERRY, R. G.; TURETSKY, B. I.; GUR, R. C.: Schizophrenia through-out life: sex differences in severity and profile of symptoms. *Schizophr Res* 21: 1 - 12, 1996.
 146. **GUREJE, O.**: Gender and schizophrenia: age of onset and sociodemographic attributes. *Acta Psychiatr Scand* 83: 402 - 405, 1991.
 147. **GUREJE, O.**; BAMIDELE, R. W.: Gender and schizophrenia association with age at onset with antecedent, clinical and outcome feature. *Aust N Z J Psychiatry* 32: 415 - 423, 1998.
 148. **GUY, W.** (Ed.): ECDEU assessment manual for psychopharmacology. *National Institute of Mental Health, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Rockville, Maryland, 1976*
 149. **HAAS, G.**; HIEN, D.; WAKED, W.; SWEENEY, J. A.; WEIDEN, P.; FRANCES, A.: sex differences in schizophrenia (abstract). *Schizophr Res* 2: 11, 1989.
 150. **HAAS, G.**; SWEENEY, J. A.: Premorbid and onset features of first-episode

- schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 18 (3): 373 – 386, 1992.
151. **HAAS, G.**; SWEENEY, J. A.; HIEN, D.; GOLDMAN, D.; DECK, M.: Gender differences in schizophrenia (abstract). *Schizophr Res* 4 (3): 277, 1991.
 152. **HÄFNER, H.**: Epidemiology of schizophrenia. In: FERRERO, F. P.; HAYNAL, A. E.; SARTORIUS, N. (Eds.): *Schizophrenia and affective psychoses. Nosology in contemporary psychiatry*, 221 - 236. John Libbey CIC. Roma, Milano, Londra, Parigi, New York, 1992
 153. **HÄFNER, H.**: Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28 (Suppl. 2): 17 - 54, 2003.
 154. **HÄFNER, H.**; BEHRENS, S.; DE VRY, J.; GATTAZ, W. F.: An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 38 (2): 125 - 134, 1991.
 155. **HÄFNER, H.**; HAMBRECHT, M.; LÖFFLER, W.; MUNK-JØRGENSEN, P.; RIECHER-RÖSSLER, A. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course over the life-cycle. *Psychol Med* 28: 351 - 365, 1988.
 156. **HÄFNER, H.**; AN DER HEIDEN, W.; BEHRENS, S.; GATTAZ, W. F.; 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 Schizophrenia. *Schizophr Bull* 24 (1), 1998.
 157. **HÄFNER, H.**; MAURER, K. L.; LÖFFLER, W.; FÄTKENHEUER, B.; AN DER HEIDEN, W.; RIECHER-RÖSSLER, A. et al.: The epidemiology of early-onset schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry* 164 (suppl): 29 - 38, 1994.
 158. **HÄFNER, H.**; MAURER, K.; LÖFFLER, W.; AN DER HEIDEN, W.; MUNK-JØRGENSEN, P.; HAMBRECHT, M. et al.: The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33: 380 - 386, 1998.
 159. **HÄFNER, H.**; MAURER, K.; LÖFFLER, W.; RIECHER-RÖSSLER, A.: The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162: 80 - 86, 1993.
 160. **HÄFNER, H.**; NOWOTNY, B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245: 80 - 92, 1995.
 161. **HÄFNER, H.**; RIECHER-RÖSSLER, A.; AN DER HEIDEN, W.; MAURER, K.; FÄTKENHEUER, B.; LÖFFLER, W.: Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 23: 925 - 940, 1993.
 162. **HÄFNER, H.**; RIECHER-RÖSSLER, A.; MAURER, K.; FÄTKENHEUER, B.; LÖFFLER, W.: First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 109 - 118, 1992.
 163. **HÄFNER, H.**; RIECHER, A.; MAURER, K.; LÖFFLER, P.; MUNK-JØRGENSEN, P.; STROMGREN, E.: How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med* 19: 903 - 918, 1989.
 164. **HÄFNER, H.**; RIECHER, A.; MAURER, K.; MEISSNER, S.; SCHMIDTKE, A.; FÄTKENHEUER, B.; LÖFFLER, W.; AN DER HEIDEN, W.: IRAOS: Ein Instrument zur retrospektiven Einschätzung des Erkrankungsbeginns bei Schizophrenen (Instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia - „IRAOS“) - Entwicklung und erste Ergebnisse. *Zeitschrift für Klinische*

Psychologie 19: 230 - 255, 1990

165. **HALLONQUIST, J. D.**; SEEMAN, M. V.; LANG, M.; RECTOR, N. A.: Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry 33 (3): 207 - 209, 1993.*
166. **HAMBRECHT, M.**; MAURER, K.; SARTORIUS, N.; HÄFNER, H.: 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 242: 6 - 12, 1992.*
167. **HAMBRECHT, M.**; RIECHER-RÖSSLER, A.; FÄTKENHEUER, B.; LOUZA, M. R.; HÄFNER, H.: Higher morbidity risk for schizophrenia in males: Fact of fiction? *Compr Psychiatry 35 (1): 39 - 49, 1994.*
168. **HANSON, D. R.**; GOTTESMAN, I. I.: The genetics, if any, for infantile autism and childhood schizophrenia. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia 6: 209 - 234, 1976.*
169. **HARRIS, M. J.**; JESTE, D. V.: Late-onset schizophrenia: An overview. *Schizophr Bull 14 (1): 39 - 55, 1988.*
170. **HAUS-SEUFFERT, P.**; MEISTERERNST, M.: Mechanisms of transcriptional activation of cAMP-responsive element-binding protein CREB. *Mol Cell Biochem 212: 5 - 9, 2000.*
171. **HEGERL, U.**; JUCKEL, G.; MÜLLER-SCHUBERT, A.; PIETZCKER, A.; GAEBEL, W.: Schizophrenics with small P300: A subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand 91: 120 - 125, 1995.*
172. **HERKEN, H.**; UZ, E.; OZYURT, H.; SOGUT, S.; VIRIT, O.; AKYOL, O.: Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry 6: 66 - 73, 2001.*
173. **HEYMAN, I.**; MURRAY, R. M.: Schizophrenia and neurodevelopment. *J R Coll Physicians Lond 26 (2): 143 - 146, 1992.*
174. **HOFF, A. L.**; RIORDAN, H.; O'DONELL, D. W.; DELISI, L. E.: Cross-sectional and longitudinal neuropsychological test findings in first episode schizophrenic patients. *Schizo Res 5: 197 - 198, 1991.*
175. **HOFFMAN, R. E.**; DOBSCHA, S. K.: Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophr Bull 15 (3): 477 - 490, 1989.*
176. **HOFFMAN, R. E.**; McGLASHAN, T. H.: Neurodynamics and schizophrenia research: Editors' Introduction. *Schizophr Bull 19 (1): 15 - 19, 1993.*
177. **HUBER, G.**; GROSS, G.; SCHÜTTLER, R.: Schizophrenie: Verlaufs- und sozial- psychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945 - 1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. *Springer, Berlin, 1979.*
178. **HUTCHISON, J. B.**; BEYER, C.; GREEN, S.; WOZNIAK, A.: Brain formation of oestrogen in the mouse: sex dimorphism in aromatase development. *J Steroid Biochem Mol Biol 49 (4 - 6): 407 - 415, 1994.*
179. **HUTCHISON, J. B.**; BEYER, C.; HUTCHISON, R. E.; WOZNIAK, A.: Sexual dimorphism in the developmental regulation of brain aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol 53: 307 - 313, 1995.*
180. **HUTTENLOCHER, P. R.**: Synaptic density in human frontal cortex: Developmental changes and effects of ageing. *Brain Res 163: 195 - 205, 1979.*
181. **IACONO, W. G.**; BEISER, M.: Are males more likely than females to develop schizophrenia? *Am J Psychiatry 149: 1070 - 1074, 1992.*
182. **ITIL, T. M.**: Qualitative und quantitative EEG-Befunde bei Schizophrenen. *Z. EEG-EMG 9: 1 - 13, 1978.*

183. **JABLENSKY, A.**; COLE, S. W.: Is the earlier age of onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. *Br J Psychiatry* 170: 234 - 240, 1997.
184. **JABLENSKY, A.**; SARTOTIUS, N.; ERNBERG, G.; ANKER, M.; KORTEN, A.; COOPER, J. E. et al.: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med* 20 (suppl): 1 - 97, 1992.
185. **JABLENSKY, A.**; SCHWARZ, R.; TOMOV, T.: WHO collaborative study on impairments and disabilities associated with schizophrenic disorders. A preliminary communication: Objectives and methods. *Acta Psychiatrica Suppl.* 285, 62: 152 - 163, 1980.
186. **JAKOB, H.**; BECKMANN, H.: Prenatal development disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65 (3 - 4): 303 - 326, 1986.
187. **JARSKOG, L. F.**; GILMORE, J. H.; SELINGER, E. S.; LIEBERMAN, J. A.: Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48: 641 - 650, 2000.
188. **JAVITT, D. C.**; ZUKIN, S. R.: Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148 (10): 1301 - 1308, 1991.
189. **JERNIGAN, T. L.**; TRAUNER, D. A.; HESSELINK, J. R.; TALLAL, P. A.: Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain* 114: 2037 - 2049, 1991.
190. **JESTE, D. V.**; HARRIS, M. J.; KRULL, J.; KUCK, J.; McADAMS, L. A.; HEATON, R.: Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 722 - 739, 1995.
191. **JOHN, R. S.**; MEDNICK, S. A.; SCHULSINGER, F.: Teacher reports as a predictor of schizophrenia and borderline schizophrenia: a Bayesian decision analysis. *J Abnorm Psychol* 91 (6): 399 - 413, 1982.
192. **JONES, P.**; GUTH, C.; LEWIS, S.; MURRAY, R. M.: Low intelligence and poor educational attainment precede early onset schizophrenic psychoses. In A. DAVID and J. CUTTING (Eds.). *Neuropsychology of Schizophrenia*, 131 - 146, 1994a.
193. **JONES, P.**; MURRAY, R. M. & RODGERS, B.: Childhood risk factors for adult schizophrenia in a general population birth cohort at age 43 years. In S. A. MEDNICK (Ed.) *Neural Development in Schizophrenia: 151 - 176*, 1995, Plenum Press, New York.
194. **JONES, P.**; RODGERS, B.; MURRAY, R. & MARMOT, M.: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344 (19): 1398 - 1402, 1994.
195. **JOSIASSEN, R. C.**; ROEMER, R. A.; JOHNSON, M. M.; SHAGASS, C.: Are gender differences in schizophrenia reflected in brain event-related potentials? *Schizo Bull* 16 (2):229 -246, 1990.
196. **JOYCE, P. R.**: Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis of schizophrenia. *Psychological Medicine* 14: 145 - 149, 1984.
197. **KAUFMAN, J.**; BIRMAHER, B.; BRENT, D.; RAO, U.; FLYNN, C.; MORECI, P.; WILLIAMSON, D.; RYAN, N.: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Recent and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 980 - 988, 1997.
198. **KAWANISHI, Y.**; HARADA, S.; TACHIKAWA, H.; OKUBO, T.; SHIRAISHI, H.: Novel variants in the promoter region of the CREB gene in schizophrenic patients. *J Hum Genet* 44: 428 - 430, 1999.

199. **KAWATA, M.:** Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 24: 1 - 46, 1995.
200. **KAY, S. R.:** Positive and negative syndromes in schizophrenia: assessment and research. *Clinical and experimental psychiatry monograph No. 5, 1991, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University Montefiore Medical Centre, Bronx, N. Y., USA, Published by Brunner/Mazel, New York.*
201. **KAY, S. R.:** New perspectives on the positive-negative distinction in schizophrenia. In: Lindenmayer, J. - P.; Kay, S. R. (Eds.), New biological vistas on schizophrenia. 3 - 27. *Clinical and Experimental Psychiatry Monograph. No. 6, Brunner - Mazel, New York 1992*
202. **KAY, S. R.:** Positive and negative syndromes in schizophrenia: assessment and research. *Brunner - Mazel. New York, 1992.*
203. **KAY, S. R.;** FISZBEIN, A.; OPLER, L. A.: Negative symptom rating scale: limitations in psychometric and research methodology. *Psychiatry Res* 19: 169 - 170, 1986.
204. **KAY, S. R.;** FISZBEIN, A.; OPLER, L. A.: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261 - 276, 1987.
205. **KAY, S. R.;** OPLER, L. A.; FISZBEIN, A.: Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 149: 439 - 448, 1986.
206. **KENDELL, R. E.;** CHALMERS, J. C.; PLATZ, C.: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 150: 662 - 673, 1987.
207. **KENDLER, K.S.;** HAYS, P.: Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. A comparison of symptomatology and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 40 (9): 951 - 955, 1983.
208. **KENDLER, K.S.;** TSUANG, M. T.: Outcome and familial psychopathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45 (4): 338 - 346, 1988.
209. **KENDLER, K.S.;** WALSH, D.: Gender and schizophrenia: Results of an epidemiologically based family study. *Br J Psychiatry* 167: 184 - 192, 1995.
210. **KESHAVAN, M. S.;** ANDERSON, S.; PETTEGREW, J. W.: Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 28 (3): 239 - 265, 1994.
211. **KIROV, G.;** JONES, P.; MURRAY, R. M.: Letter to the editor. *Acta Psychiatr Scand* 90: 236 - 237, 1994.
212. **KÖLSCH, H.;** LUDWIG, M.; LÜTJOHANN, D.; RAO, M. L.: Neurotoxicity of 24-hydroxycholesterol, an important cholesterol elimination product of the brain, may be prevented by vitamin E and estradiol-17 β . *J Neural Transm* 108: 475 - 488, 2001.
213. **KÖLSCH, H.;** RAO, M. L.: Neuroprotective effects of estradiol-17 β : implications for psychiatric disorders. *Arch Womens Ment Health* 5: 105 - 110, 2002.
214. **KÖNNECKE, R.;** HÄFNER, H.; MAURER, K.; LÖFFLER, W.; AN DER HEIDEN, W.: Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and perinatal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women. *Schizophr Res* 44: 81 - 93, 2000.
215. **KOLVIN, I.:** Studies in the childhood psychoses. *British Journal of Psychiatry* 118: 381 - 419, 1971.
216. **KOLVIN, E.;** GARSIDE, R. F.; KIDD, J. S. H.: Six studies in the childhood psychoses. IV. Parental personality and attitude and childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 118: 403 - 406, 1971a.

217. **KOLVIN, E.**; OUNSTED, C.; HUMPHREY, M.: Six studies in the childhood psychoses. II. The phenomenology of childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 118: 385 - 395, 1971b.
218. **KOLVIN, E.**; OUNSTED, C.; RICHARDSON, L. M.: Six studies in the childhood psychoses. III. The family and social background in childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 118: 396 - 402, 1971c.
219. **KOLVIN, E.**; OUNSTED, C.; ROTH, M.: Six studies in the childhood psychoses. V. Cerebral dysfunctions and childhood psychoses. *Br J Psychiatry* 118: 407 - 417, 1971d.
220. **KRAEPELIN, E.**: Psychiatrie (1896). In: CUTTING, J.; SHEPHARD, M., eds.: The Clinical Roots of the Schizophrenia Concept. *New York: Cambridge University Press, 1987.*
221. **KRAEPELIN, E.**: Psychiatrie, 8th ed., Vol. 1 - 4. *Leipzig, Germany: Barth, 1909 - 1915.*
222. **KRAFFT-EBING, G.**: Untersuchungen über das Irresein zur Zeit der Menstruation: Ein klinischer Beitrag zur Lehre vom periodischen Irresein. *Arch Psychiatry* 8: 65 - 107, 1896.
223. **KRETSCHMER, E.**: Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten. 25 edn. *Springer, Berlin Heidelberg New York, 1921.*
224. **KUHL, H.**: Einfluss von Oestrogenen und Gestagenen auf das Zentralnervensystem. *Ther Umsch* 59 (4): 175 - 181, 2002.
225. **KUKSTAS, L. A.**; DOMEQ, C.; BASCLES, L.; BONNET, J.; VERRIER, D.; ISRAEL, J. M.; VINCENT, J. D.: Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. *Endocrinology* 129: 1101 - 1103, 1991.
226. **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* 20 (3): 247 - 252, 1996.
227. **KULKARNI, J.**; RIEDEL, A.; DE CASTELLA, A. R.; FITZGERALD, P. B.; ROLFE, T. J.; TAFFE, J.; BURGER, H.: A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health* 5: 99 - 104, 2002.
228. **LARSEN, T. K.**; MCGLASHAN, T. H.; JOHANNESSEN, J. O.; VIBE-HANSEN, L.: First-episode schizophrenia. II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 22 (2): 257 - 269, 1996.
229. **LARSEN, T. K.**; MOE, L. C.; VIBE-HANSEN, L.; JOHANNESSEN, J. O.: Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 45: 1 - 9, 2000.
230. **LEE, C. K.**; KWAK, Y. S.; YAMAMOTO, J.; RHEE, H.; KIM, Y. S.; HAN, J. H. et al.: Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis* 178: 242 - 246, 1990.
231. **LEONHARD, K.**: Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. 2nd ed. *Berlin, Germany, Akademie-Verlag, 1986.*
232. **LEPHART, E. D.**: A review of brain aromatase cytochrome P450. *Brain Res Rev* 22: 1 - 26, 1996.
233. **LEUNG, A.**; CHUE, P.: Sex differences in schizophrenia, a review of literature. *Acta Psychiatr Scand* 101: 3 - 38, 2000.
234. **LEWINE, R. R. J.**: Sex differences in age of symptom onset and first hospitalization in schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry* 50 (2): 316 - 322, 1980.

235. **LEWINE, R. R. J.:** Sex differences in schizophrenia: Timing or sub-types? *Psychol Bull* 90 (3): 432 - 444, 1981.
236. **LEWINE, R. R. J.;** BURBACH, D.; MELTZER, H. Y.: Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 141: 84 - 87, 1984.
237. **LEWINE, R. R. J.;** SEEMAN, M. V. (Ed.): Gender, brain and schizophrenia: anatomy of differences/differences of anatomy. In: Seeman, M. V. (Ed.), Gender and psychopathology. *American Psychiatric Press, Washington, DC:* 131 - 158, 1995.
238. **LEWIS, S.:** Sex and schizophrenia: Vive la différence. *Br J Psychiatry* 161: 445 - 450, 1992.
239. **LIENERT, G. A.:** Testaufbau und Testanalyse. 3. Aufl., *Beltz, Weinheim,* 1969
240. **LINDAMER, L. A.;** LOHR, J. B.; HARRIS, J. M.; McADAMS, L. A.; JESTE, D. V.: Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60: 61 - 67, 1999.
241. **LINDENMAYER, J.-P.;** GROCHOWSKI, S.; KAY, S. R.: Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Comprehensive Psychiatry* 32: 528 - 533, 1991.
242. **LINSTROM, E.;** VON KNORRING, L.: Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. *Acta Psychiatr Scand* 89: 274 - 278, 1994.
243. **LOEBEL, A. D.;** LIEBERMAN, J. A.; ALVIR, J. M. J.; MAYERHOFF, D. I.; GEISLER, S. H.; SZYMANSKI, S. R.: Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149: 1183 - 1188, 1992.
244. **LÖFFLER, W.;** HÄFNER, H.; FÄTKENHEUER, B.; MAURER, K.; RIECHER-RÖSSLER, A.; LUTZHOFT, J. et al.: Validation of Danish case register diagnosis for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 90: 196 - 203, 1994.
245. **LORANGER, A. W.:** Sex differences in age at onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 41: 157 - 161, 1984.
246. **LORR, M.;** KLETT, C. J.: Inpatient Multidimensional Psychiatric - Scale. *Consulting Psychologists Press. Ed. Palo Alto, California,* 1966 *National Institute of Mental Health,* 1976.
247. **LOVELL, M. A.;** EHMANN, W. D.; MATTSON, M. P.; MARKESBERY, W. R.: Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18: 457 - 461, 1997.
248. **LUGGIN, R.;** BERNSTED, L.; PETERSSON, B.; JACOBSEN, A. T.: Acute psychiatric admission related to the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Scand* 69 (6): 461 - 465, 1984.
249. **LUTZ, J.:** Kinderpsychiatrie. *Zürich, Switzerland. Rotapfel,* 1972.
250. **MACCOBY, E. E.;** JACKLIN, C. N.: The Psychology of Sex Differences. Palo Alto, Ca: Stanford University Press, 1974.
251. **MAGHARIOUS, W.;** GOFF, D. C.; AMICO, E.: Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 77: 159 - 166, 1998.
252. **MAIER, W.;** LICHTERMANN, D.; MINGES, J.; HEUN, R.; HALLMAYER, J.: The impact of gender and age of onset on the familial aggregation of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242 (5): 279 - 285, 1993.
253. **MALHOTRA, S.;** VARMA, V. K.; MISRA, A. K.; DAS, S.; WIG, N. N.; SANTOSH, P. J.: Onset of acute psychotic states in India: a study of sociodemographic, seasonal and biological factors. *Acta Psychiatr Scand* 97:

- 125 - 131, 1998.
254. **MALLA, A. K.**; NORMAN, R. M. G.; MANCHANDA, R.; AHMED, M. R.; SCHOLTEN, D.; HARRICHARAN, R.; CORTESE, L.; TAKHAR, J.: One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 54: 231 - 242, 2002.
255. **MARNEROS, A.**: Frequency of occurrence of Schneider's first rank symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 234: 78 - 82, 1984.
256. **MARNEROS, A.**; DEISTER, A.: The psychopathology of late-onset schizophrenia. *Psychopathology* 17 (5 - 6): 264 - 274, 1984.
257. **MARTIN, M.**; REMSCHMIDT, H.: Ein Nachsorge- und Rehabilitationsprojekt für jugendliche Schizophrene. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 11: 234 - 242, 1983.
258. **MAZIADÉ, M.**; GINGRAS, N.; RODRIGUE, C.; BOUCHARD, S.; CARDINAL, A.; GAUTHIER, B. et al.: Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: nosology, sex and age of onset. *Br J Psychiatry* 169 (3): 361 - 371, 1996.
259. **MCCLELLAN, J.**; MCCURRY, C.: Early onset psychotic disorders: Diagnostic stability and clinical characteristics. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 8, Suppl. 1: 1/3 - 1/19, 1999.
260. **MCCLELLAN, J.**; MCCURRY, C.: Early-onset psychotic disorders: Course and Outcome over a 2-year period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 1380 - 1388, 1999.
261. **MCDERMOTT, J. L.**; LIU, B.; DLUZEN, D. E.: Sex differences and effects of estrogen on dopamine and DOPAC release from the striatum of male and female CD-1 mice. *Exp Neurol* 125: 306 - 311, 1994.
262. **McEWEN, B. S.**; ALVES, S. E.; BULLOCH, K.; WEILAND, N. G.: Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 48 (suppl 7): S8 - S15, 1997.
263. **McEWEN, B. S.**; ALVES, S. E.; BULLOCH, K.; WEILAND, N. G.: Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 34: 251 - 259, 1998.
264. **McGLASHAN, T. H.**; BARDENSTEIN, K. K.: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 16 (2): 319 - 329, 1990.
265. **McGLONE, J.**: Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav Brain Sci* 3: 215 - 263, 1989.
266. **McKENNA, K.**; GORDON, C. T.; LENANE, M.; KAYSEN, D.; FAHEY, K.; RAPOPORT, J. L.: Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33(5): 636 - 644, 1994.
267. **MCNEIL, T. F.**: A prospective study of postpartum psychoses in a high-risk group. *Acta Psychiatr Scand* 75: 35 - 43, 1987.
268. **MELTZER, H. Y.**; RABINOWITZ J.; LEE, M. A.; COLA, P. A.; RANJAN, R.; FINDLING, R. L. et al.: Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 154: 475 - 482, 1997.
269. **MENEZES, P. R.**; MANN, A. H.: Characteristics of hospital-treated schizophrenia in São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 28: 267 - 274, 1993.
270. **MESSAS, G. P.**; GENTIL, V.; GILL, M.; MURRAY, R.; VALLADA, H. P.: Lack of gender effect on familial schizophrenia. A Brazilian study. *Arq Neuropsiquiatr* 58 (2B): 494 - 498, 2000.

271. **MOLDIN, S. O.:** Gender and schizophrenia: an overview. In: Frank, E. (Ed.), *Gender and its Effects on Psychopathology. American Psychiatric Press, Washington, DC: 169 - 186, 2000.*
272. **MORIARTY, P. J. ;** LIEBER, D.; BENNETT, A.; WHITE, L.; PARRELLA, M.; HARVEY, P. D. et al.: Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia. *Schizophr Bull* 27: 103 – 113, 2001.
273. **MUESER, K. T.;** BELLACK, A. S.; MORRISON, R. L.; WADE, J. H.: Gender, social competence, and symptomatology in schizophrenia: A longitudinal analysis. *J Abnormal Psychol* 99: 138 – 147, 1990.
274. **MUESER, K. T.;** BELLACK, A. S.; MORRISON, R. L.; WIXTED, J. T.: Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skill, and domains of functioning. *J Psychiatr Res* 24: 51 - 63, 1990a.
275. **MUNK-JØRGENSEN, P.:** Schizophrenia in Denmark. Incidence and utilization of psychiatric institutions. *Acta Psychiatr Scand* 73: 172 - 180, 1986.
276. **MURPHY, B. M.;** BURKE, J. G.; BRAY, J. C.; WALSH, D.; KENDLER, K. S.: An analysis of the clinical features of a familial schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 89: 421 - 427, 1994.
277. **MURRAY, R. M.;** O'CALLAGHAN, E.; CASTLE, D. J.; LEWIS, S. W.: A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 18: 319 - 332, 1992.
278. **MURRAY, R. M.;** VAN OS, J.: Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 18 (suppl 1): 2S - 4S, 1998.
279. **NAFTOLIN, F.;** GARCIA-SEGURA, L. M.; KEEFE, D.; LERANTH, C.; MACLUSKY, N. J.; BRAWER, J. R.: Estrogen effects on the synaptology and neural membranes of the rat hypothalamic arcuate nucleus. *Biol Reprod* 42 (1): 21 - 28, 1990.
280. **NICOLSON, R.;** GIEDD, J. N.; LENANE, M.; HAMBURGER, S.; BED-WELL, J.; SINGARACHARLU, S.; FERNANDEZ, T.; THAKER, G. K.; MAL-ASPINA, D.; RAPOPORT, J. L.: Clinical and Neurobiological Correlates of Cytogenetic Abnormalities in Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1575 - 1579, 1999.
281. **NI NULLAIN, M.;** O'HARE, A.; WALSH, D.: Incidence of schizophrenia in Ireland. *Psychol Med* 17 (4): 943 - 948, 1987.
282. **OHAERI, J. U.:** Age at onset in a cohort of schizophrenics in Nigeria. *Acta Psychiatr Scand* 86: 332 - 334, 1992.
283. **OLBRICH, R. K.;** STRAUSS, E.: Prospektive Verlaufsuntersuchungen zur Schizophrenie seit dem Zweiten Weltkrieg; Eine Literaturrecherche. In: Olbrich, R. K. (Hrsg.), *Prospektive Verlaufsforschung in der Psychiatrie. Springer, Berlin, 1988.*
284. **OVERALL, J. E.;** GORHAM, D. R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10: 799 - 812, 1962.
285. **PEARLSON, G. D.;** KREGER, L.; RABINS, P. V.; CHASE, G. A.; COHEN, B.; WIRTH, J. B. et al.: A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 146: 1568 - 1574, 1989.
286. **PECINS-THOMPSON, M.;** BETHEA, C. L.: Ovarian steroid regulation of serotonin-1A autoreceptor messenger RNA expression in the dorsal raphe of rhesus macaques. *Neuroscience* 89: 267 - 277, 1999.
287. **PERLICK, D.;** MATTIS, S.; STASTNY, P.; TERESI, J.: Gender differences in cognition in schizophrenia. *Schizo Res* 8: 69 – 73, 1992.
288. **PONGUE-GEILE, M. F.;** HARROW, M.: Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: A follow-up. *Schizophr Bull* 10: 371 - 387, 1984.

289. **PONGUE-GEILE, M. F.**; HARROW, M.: Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 11: 427 - 439, 1985.
290. **PONGUE-GEILE, M. F.**; ZUBIN, J.: Negative symptomatology and schizophrenia: A conceptual and empirical review. *Int J Mental Health* 16 (4): 3 - 45, 1987/88.
291. **POPE, H. G. Jr**; LIPINSKY, J. F. Jr: Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of „schizophrenic“ symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 35 (7): 811 - 828, 1978.
292. **PULVER, A. E.**; BROWN, C. H.; WOLYNEIC, P.; McGRATH, J.; TAM, D.; ADLER, L. et al.: Schizophrenia: age at onset, sex and familial risk. *Acta Psychiatr Scand* 82: 344 - 351, 1990.
293. **RAAP, D. K.**; DONCARLOS, L.; GARCIA, F.; MUMA, N. A.; WOLF, W. A.; BATTAGLIA, G.; VAN DE KAR, L. D.: Estrogen desensitizes 5-HT(1a) receptors and reduces levels of G(z), G(i1) and g(i3) proteins in the hypothalamus: *Neuropharmacology* 39: 1823 - 1832, 2000.
294. **RASGON, N. L.**; SMALL, G. W.; SIDDARTH, P.; MILLER, K.; ERCOLI, L. M.; BOOKHEIMER, S. Y.; LAVRETSKY, H.; HUANG, S. C.; BARRIO, J. R.; PHELPS, M. E.: Estrogen use and brain metabolic change in older adults. A preliminary report. *Psychiatry Res* 107: 11 - 18, 2001.
295. **RECTOR, N. A.**; SEEMAN, M. V.: Auditory hallucinations in women and men. *Schizophr Res* 7: 233 - 236, 1996.
296. **REID, A. H.**: Schizophrenia in mental retardation: Clinical features. *Research in Developmental Disabilities* 10: 241 - 249, 1989.
297. **REISER, D. E.**: Psychosis of infancy and early childhood, as manifested by children with atypical development. *New Engl J Med* 269: 790 - 793, 1963.
298. **REMSCHMIDT, H.**: Schizophrene Psychosen im Kindesalter. In: KISKER, K. P.; LAUTER, H.; MEYER, J.-E.; MÜLLER, C.; STRÖMGREN, E. (eds): *Psychiatrie der Gegenwart. 7: Kinder und Jugendpsychiatrie. Springer, Berlin Heidelberg New York*, 89 - 118, 1988.
299. **REMSCHMIDT, H.**; MARTIN, M.: Die Therapie der Schizophrenie im Jugendalter. *Deutsches Ärzteblatt* 89, 277 - 282, 1992.
300. **REMSCHMIDT, H.**; MARTIN, M.; ALBRECHT, G.; GERLACH, G.; RÜHL, D.: Der Voraussagewert des Initialbefundes für den mittelfristigen Rehabilitationsverlauf bei jugendlichen Schizophrenen. *Nervenarzt*, 59: 471 - 476, 1988.
301. **REMSCHMIDT, H.**; MARTIN, M.; SCHULZ, E.; GUTENBRUNNER, C.; FLEISCHHAKER, C.: The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In: *Marneros, A.; Andreasen, N. C.; Tsuang, M. T. (Eds.): Negative versus positive schizophrenia, 219 - 242. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991*
302. **REMSCHMIDT, H.**; SCHULZ, E.; MARTIN, M.; WARNKE, A.; TROTT; G.-E.: Childhood-Onset Schizophrenia: History of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 20 (4): 727 - 745, 1994.
303. **REPETTO, M. G.**; REIDES, C. G.; EVELSON, P.; KOHAN, S.; DE LUSTIG, E. S.; LLESUY, S. F.: Peripheral markers of oxidarive stress in probable Alzheimer patients. *Eur J Clin Invest* 29: 643 - 649, 1999.
304. **RIECHER-RÖSSLER, A.**; HÄFNER, H.: Schizophrenia and oestrogens - Is there an association? *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 242: 323 - 328, 1993.
305. **RIECHER-RÖSSLER, A.**; HÄFNER, H.: Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr*

- Scand 102 (Suppl.): 58 – 62, 2000.*
306. **RIECHER-RÖSSLER, A.**; HÄFNER, H.; DÜTSCH-STROBEL, A.; OSTER, M.; STUMBAUM, M.; VAN GÜLICK-BAILER, M.; AND LÖFFLER, W.: Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 36: 492 - 495, 1994a.
 307. **RIECHER-RÖSSLER, A.**; HÄFNER, H.; DÜTSCH-STROBEL, A.; STUMBAUM, M.: A comparison of schizophrenic and non-schizophrenic female inpatients. *Arch womens Ment Health* 1: 15 - 26, 1998.
 308. **RIECHER-RÖSSLER, A.**; HÄFNER, H.; STUMBAUM, M.; MAURER, K.; and SCHMIDT, R.: Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 20 (2): 203 - 214, 1994b.
 309. **RIECHER-RÖSSLER, A.**: Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications - Review. *Arch Womens Ment Health* 5: 111 - 118, 2002.
 310. **RING, N.**; TANTUM, D.; MONTAGUE, L.; NEWBY, D.; BLACK, D.; MORRIS, J.: Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis: Focus on negative symptoms of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 84: 489 - 496, 1991.
 311. **ROBINS, L. N.**; HELZER, J. E.; WEISSMAN, M. M.; ORVASCHEL, H.; GRUENBERG, E.; BURKE, J. D. Jr. et al.: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in Portguaro. An Italian case registry study. *J Nerv Ment Dis* 181: 275 - 282, 1993.
 312. **ROSENFELD, S.**: Gender dimensions of the self: implications for internalizing and externalizing behavior. In: Frank, E. (Ed.), *Gender and its Effects on Psychopathology. American Psychopathological Association Series. American Psychiatric Press, Washington, DC: 23 - 36, 2000.*
 313. **RUSSEL, A. T.**: The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia: *Schizophr Bull* 20(4): 631 - 644, 1994.
 314. **RUSSEL, A. T.**; BOTT, L; SAMMONS, C.: The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 399 - 407, 1989.
 315. **RUSSELL, A. J.**; MUNRO, J.; JONES, P. B.; HEMSLEY, D. H.; MURRAY, R. M.: A longitudinal follow-up of IQ in a sample of adult schizophrenics who presented to psychiatric services during childhood and adolescence. *Schizophr Res* 15: 132 - 133, 1995.
 316. **RUSSELL, A. J.**; MUNRO, J.; JONES, P. B.; HEMSLEY, D. H.; MURRAY, R. M.: Schizophrenia an the myth of intellectual decline. *Am J Psychiatry*, 1997.
 317. **RUTTER, M.**: Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr* 2: 315 - 337, 1972.
 318. **SALEM, J. E.**; KRING, A. M.: The role of gender differences in the reduction of etiologic heterogeneity in schizophrenia. *Clin Psychol Rev* 18: 795 – 819, 1998.
 319. **SALOKANGAS, R. K.**: Gender and the öuse of neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 66 (1): 41 - 49, 2004.
 320. **SALOKANGAS, R. K.**: First contact rates for schizophrenia in community psychiatric care. Consideration of the estrogen hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242: 337 - 346, 1993.
 321. **SALOKANGAS, R. K.**; HONKONEN, T.; SAARINEN, S.: Women have later onset than men in schizophrenia - but only in its paranoid form. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry* 18 (6): 274 - 281, 2003.
 322. **SARTORIUS, N.**; JABLENSKY, A.; KORTEN, A.; ERNBERG, G; ANKER, M.;

- COOPER, J. E.; DAY, R.: Early manifestations and first contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO mental disorders. *Psychol Med* 16: 909 - 928, 1986.
323. **SAUGSTAD, L.:** The maturational theory of brain development and cerebral excitability in multifactorially inherited manic depressive psychosis and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 18: 189 - 203, 1994.
324. **SCHAEFFER, J. L.;** ROSS, R. G.: Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41 (5): 538 - 545, 2002.
325. **SCHMIDT, M. H.;** BLANZ, B.: Behandlungsverlauf und Katamnesen von 122 Psychosen in der Adoleszenz. In: NISSEN G. (Hrsg.): *Endogene Psychosyn-drome und ihre Therapie im Kindes- und Jugendalter. Psychiatriehistorische und entwicklungspsychiatrische psychopathologische katamnestic human-genetische prognostische und psychopharmakologische Aspekte.* Huber Verlag Bern, 163 - 177, 1992.
326. **SCHNEIDER, K.:** Klinische Psychopathologie. 13. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York, 1987.
327. **SCHULTZ, S. K.;** MILLER, D. D.; OLIVER, S. E.; ARNDT, S.; FLAUM, M.; ANDREASEN, N. C.: The life course of schizophrenia: age and symptom dimensions. *Schizophr Res* 23 (1): 15 - 23, 1997.
328. **SCHULZ, E.:** Verlaufsprädiktoren schizophrener Psychosen in der Adoleszenz. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1998
329. **SEEMAN, M. V.:** Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 27: 107 - 112, 1982.
330. **SEEMAN, M. V.:** Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154: 1641 - 1647, 1997
331. **SEEMAN, M. V.:** Women and schizophrenia. *Medscape Womens Hlth* 5: 2, 2000.
332. **SEEMAN, M. V.;** LANG, M.: The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16 (2): 185 - 194, 1990.
333. **SHAM, P. C.;** JONES, P.; RUSSELL, A.; GILVARRY, K.; BEBBINGTON, P.; LEWIS, S. et al.: Age at onset, sex and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 165: 466 - 473, 1994.
334. **SHAM, P. C.;** MACLEAN, C. H.; KENDLER, K. S.: A typological model of schizophrenia based on age of onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand* 89: 135 - 141, 1994.
335. **SHARFSTEIN, S. S.;** CLARK, H. W.: Economics and the chronic mental patient. *Schizophrenia Bulletin* 4: 315 - 414, 1978.
336. **SHIMUZU, A.;** KURACHI, M.: Do women without a family history of schizophrenia have a later onset of schizophrenia? *Jpn J Psychiatry Neurol* 43 (2): 133 - 136, 1989.
337. **SHIMUZU, A.;** KURACHI, M.; NODA, M.; YAMAGUSHI, N.; TORIL, H.; ISAKI, K.: Influence of sex on age at onset of schizophrenia. *Jpn J Psychiatry Neurol* 42: 35 - 40, 1988.
338. **SHIMUZU, A.;** KURACHI, M.; YAMAGUSHI, N.; TORIL, H.; ISAKI, K.: Morbidity risk of schizophrenia to parents and siblings of schizophrenic patients. *Jpn J Psychiatr Neurol* 41 (1): 65 - 70, 1987.
339. **SHTASEL, D. L.;** GUR, R. E.; GALLACHER, F.; HEIMBERG, C.; GUR, R. C.: Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7: 225 - 231, 1992.

340. **SMITH, G. N.**; KOPALA, L. C.; LAPOINTE, J. S.; MACEWAN, G. W.; ALTMAN, S.; FLYNN, S. W.; SCHNEIDER, T.; FALKAI, P.; HONER, W. G.. Obstetric complications, treatment response and brain morphology in adult-onset and early-onset males with schizophrenia. *Psychol Med* 28: 645 - 653, 1998.
341. **STAHL, S. M.**: Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *Clin Psychiatry* 59, Suppl. 4: 15 - 24, 1998.
342. **STEINBERG, D.**: Psychotic and other severe disturbances in adolescence. In M. RUTTER & L. HERSOV (Eds.): *Child and adolescent psychiatry: Modern approaches* (pp. 567 - 583). Oxford, England: Blackwell, 1985.
343. **STÖBER, G.**; FRANZEK, E.; HAUBITZ, I.; PFUHLMANN, B.; BECKMANN, H.: Gender differences and age of onset in the catatonic subtypes of schizophrenia. *Psychopathology* 31: 307 - 312, 1998.
344. **STROBER, M.**; HANNA, G.; MCCRACKEN, J.: Bipolar disorder. In C. G. LAST & M. HERSEN (Eds.): *Handbook of child psychiatric diagnosis* (pp. 299 - 316). New York: Wiley, 1989.
345. **STRÖMGREN, E.**: Endogene Psychosen und degenerative Erkrankungen des Kindesalters in ihrer Beziehung zur Altersphase. *Concilium Paedopsychiatricum*. Karger, Basel New York, 1968.
346. **STRÖMGREN, E.**: Changes in the incidence of schizophrenia? *Br J Psychiatry* 150: 1 - 7, 1987.
347. **STUTTE, H.**: Psychosen des Kindesalters. In: SCHMID, F., ASPERGER, H. (red. von) *Neurologie - Psychologie - Psychiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (*Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. VIII/1. S. 908 - 938*), 1969.
348. **STUTTE, H.**; DAUNER, I.: Systematized delusions in early life schizophrenia. *J Autism Child Schizophr* 1: 411 - 420, 1971.
349. **SUMNER, B. E.**; FINK, G.: Testosterone as well as estrogen increases serotonin_{2A} receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 59: 205 - 214, 1998.
350. **SUSSER, E.**; WANDERLING, J.: Epidemiology of non-affective acute remitting psychosis vs. Schizophrenia: sex and socio-cultural setting. *Arch Gen Psychiatry* 51: 294 - 301, 1994.
351. **SUVISAARI, J. M.**; HAUKA, J.; TANSKANEN, A.; LONNQVIST, J. K.: Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading. *Br J Psychiatry* 173: 494 - 500, 1998.
352. **SZYMANSKY, S.**; LIEBERMANN, J. A.; ALVIR, J. M.; MAYERHOF, D.; LOEBEL, A.; GEISLER, S. et al.: Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152 (5): 698 - 703, 1995.
353. **TAKAHASHI, S.**; MATSUURA, M.; TANABE, E.; YARA, K.; NONAKA, K.; FUKURA, Y.; KIKUCHI, M.; KOJIMA, T.: Age at onset of schizophrenia: gender differences and influence of temporal socioeconomic change. *Psychiatry Clin Neurosci* 54 (2): 153 - 156, 2000.
354. **TAKEI, N.**; MURRAY, R. M.: Gender difference of schizophrenia in seasonal admissions in Scotland. *Br J Psychiatry* 162: 272 - 273, 1993.
355. **TAKEI, N.**; O'CALLAGHAN, E.; SHAM, P. C.; GLOVER, G.; MURRAY, R. M.: Does prenatal influenza divert susceptible females from later affective psychosis to schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* (88): 328 - 336, 1993.
356. **TAKEI, N.**; O'CALLAGHAN, E.; SHAM, P. C.; GLOVER, G.; TAMURA, A.; MURRAY, R. M.: Seasonality of admissions in the psychoses: Effect of

- diagnosis, sex and age of onset. *Br J Psychiatry* 161: 506 - 511, 1992.
357. **TAMMINGA, C. A.:** Schizophrenia and glutaminergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 12 (1 - 2): 21 - 36, 1998.
358. **TAYLOR, D. C.:** Differential rates of cerebral maturation between the sexes and between hemispheres. *Lancet II*: 140 - 142, 1969.
359. **TRIXLER, M.;** GATI, A.; TENYI, T.: Risks associated with child-bearing in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 95 (3): 159 - 162, 1995.
360. **USALL, J.;** OCHOA, S.; ARAYA, S.; MARQUEZ, M.: Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. *Eur Psychiatry* 18 (6): 282 -284, 2003.
361. **USALL, J.;** ARAYA, S.; OCHOA, S.; BUSQUETS, E.; GOST,A.; MARQUEZ, M.: Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry* 42 (4): 301 - 305, 2001.
362. **USALL, J.;** BUSQUETS, E.; ARAYA, S.; OCHOA, S; GOST,A.: Gender differences in schizophrenia. A literature review. *Actas Esp Psiquiatr* 28 (3): 178 - 185, 2000.
363. **VAZQUEZ-BARQUERO, J. L.;** CUESTA NUNEZ, M. J.: DE LA VARGA, M.; HERRERA CASTANEDO, S.; GAITE, L.; ARENAL, A.: The Cantabria first episode schizophrenia study: A summary of general findings. *Acta Psychiatr Scand* 91 (3): 156 - 162, 1995a.
364. **VAZQUEZ-BARQUERO, J. L.;** CUESTA NUNEZ, M. J.; HERRERA CASTANEDO, S.; DIEZ MANRIQUE, J. F.; PARDO, G.; DUNN, G.: Sociodemographic and clinical variables as predictors of the diagnostic characteristics of first episodes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 94: 149 - 155, 1996.
365. **VEDDER, H.;** ANTHES, N; STUMM, G.; WÜRZ, C.; BEHL, C.; KRIEG, J. C.: Estrogen hormones reduce lipid peroxidation in cells and tissues of the central nervous system. *J Neurochem* 72: 2531 - 2538, 1999.
366. **VOLLENWEIDER, F. X.:** Advances and pathophysiological models of hallucinogenic drug actions in humans: a preamble to schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 31 (Suppl. 2):92 - 103, 1998.
367. **WADDINGTON, J. L.:** Schizophrenia: Developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet* 341: 531 - 536, 1993.
368. **WAHL, O. F.;** HUNTER, J.: Are gender effects being neglected in schizophrenia research? *Schizophr Bull* 18 (2): 313 - 317, 1992.
369. **WALKER, E. F.,** GRIMES, K. E.; DAVIS, D. M.; SMITH, A. J.: Childhood precursors of schizophrenia: Facial expressions of emotion. *Am J Psychiatry* 150: 1654 - 1660, 1993.
370. **WALKER, E. F.,** WEINSTEIN, J., BAUM, K. & NEUMANN, C. S.: Antecedents of schizophrenia: Moderating effects of development and biological sex. *Search for the Causes of Schizophrenia. Vol. III (ed. H. Häfner and W. F. Gattaz):* 21 - 42, 1995. Springer-Verlag; Berlin.
371. **WATKINS, J. M.;** ASARNOW, R. F.; TANGUAY, P.: Symptom development in childhood onset schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 29: 865 - 878, 1988.
372. **WATT, N. F.:** Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 35: 160 - 165, 1978.
373. **WATTIE, B. J.;** KEDWARD, H.B.: Gender differences in living conditions found among male and female schizophrenic patients on a follow-up study. *Int J Soc Psychiatry* 31(3): 205 - 216, 1985.
374. **WEINBERGER, D. R.:** Implications of normal brain development for the

- pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660 - 669, 1987.
375. **WEINBERGER, D. R.**; LIPSKA, B. K.: Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs and schizophrenia: a search for a common ground. *Schizophr Res* 16: 87 - 110, 1995.
376. **WEINER, I. B.**: Child and Adolescent Psychopathology. New York, NY, John Wiley & Sons, 1982.
377. **WEISER, M.**; REICHENBERG, A.; RABINOWITZ, J.; KAPLAN, Z.; MARK, M.; NAHON, D. et al.: Gender differences in premorbid cognitive performance in a national cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 45: 185 - 190, 2000.
378. **WEISSMAN, M. M.**; KLERMAN, G. L.: Gender and depression. *Trends Neurosci* 8: 416 - 420, 1985.
379. **WERRY, J. S.**: Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 22 (4): 601 - 624, 1992.
380. **WERRY, J. S.**; MCCLELLAN, J. M.: Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 (1): 147 - 150, 1992.
381. **WERRY, J. S.**; MCCLELLAN, J. M.; CHARD, L.: Childhood and adolescent schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: A clinical and outcome study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 30: 457 - 465, 1991.
382. **WESSELY, S.**; CASTLE, D.; DER, G.; MURRAY, R.: Schizophrenia and Afro-Caribbeans: A case-control study. *Br J Psychiatry* 159: 795 - 801, 1991.
383. **WESTERMAYER, J. F.**; HARROW, M.: Course and outcome in schizophrenia. In M. T. Tsuang & J. S. Simpson (Eds.), *Handbook of schizophrenia: Vol. 3. Nosology, epidemiology and genetics*. Amsterdam: Elsevier, 1988.
384. **WITELSON, S. F.**: Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain* 112: 799 - 835, 1989.
385. **WOLYNIC, P. S.**; ADLER, L.; NESTADT, G.; LIANG, K. Y.; PULVER, A. E.: Schizophrenia, season of birth, history of manic symptoms and familial risk. (Abstract). *Schizophr Res* (9): 113, 1993.
386. **WOLYNIC, P. S.**; PULVER, A. E.; MCGRATH, J. A.; TAM, D.: Schizophrenia: gender and familial risk. *J Psychiatr Res* 26 (1): 17 - 27, 1992.
387. **WONG, M.**; THOMPSON, T. L.; MOSS, R. L.: Nongenomic actions of estrogen in the brain: physiological significance and cellular mechanisms. *Crit Rev Neurobiol* 10 (2), 189 - 203, 1996.
388. **YAN, Z.**; FENG, J.; FIENBERG, A.; A.; GREENGARD, P.: D(2) dopamine receptors induce mitogen-activated protein kinase and cAMP response element-binding protein phosphorylation in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 11607-11612, 1999.
389. **YAO, J. K.**; REDDY, R. D.; VAN KAMMEN, D. P.: Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 1512 - 1515, 1999.
390. **YONKERS, L. A.**; KANDO, J. C.; COLE, J. O.; BLUMENTHAL, S.: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 149: 587 - 595, 1992.
391. **ZHENG, X. L.**; HENDRY, W. J. 3rd: Neonatal diethylstilbestrol treatment alters the estrogen-regulated expression of both cell proliferation and apoptosis-related proto-oncogenes (c-jun, c-fos, c-myc, bax, bcl-2, and bcl-x) in the hamster uterus. *Cell Growth Differ* 8: 425 - 434, 1997).

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg Herr Prof. em. Dr. Dr. H. Remschmidt, Herr Prof. Dr. E. Schulz, Herr Dr. Ch. Fleischhaker, Herr Dipl. psych. M. Mittendorf, Herr Prof. Dr. G. Aumüller, Herr Prof. Dr. Dr. H.-D. Basler, Frau Prof. Dr. E. Baum, Herr Prof. Dr. R. Happle, Herr Prof. em. Dr. H. F. Kern, Herr Prof. Dr. K. J. Klose, Herr Prof. Dr. J. Koolman, Herr Prof. Dr. V. Kretschmer, Herr Prof. Dr. B. Maisch, Herr Prof. Dr. M. Rothmund, Herr Prof. Dr. K.-D. Schulz, Herr Prof. Dr. W. Slenczka, Herr Prof. Dr. K.-H. Voigt und Herr Prof. Dr. H. Wiegandt.

Danksagung

Mein ganz ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. Dr. Remschmidt für die Betreuung dieser Arbeit und die Ausdauer und Geduld, die er dafür aufgebracht hat. Ferner danke ich Herrn Markus Mittendorf für die elementare Unterstützung, ohne ihn wäre dieser Arbeit niemals beendet worden. Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Fleischhaker für die Einarbeitung in die Thematik und Herrn Prof. Dr. Schulz für die Betreuung.