

# Dimorphisme sexuel dans la schizophrénie

## Sexual dimorphism in schizophrenia

### Dimorfismo sexual en la esquizofrenia

#### Deformidade sexual na esquizofrenia

Adrianna Mendrek

Volume 32, numéro 1, printemps 2007

La psychothérapie focalisée sur le transfert : Québec-New York (1) et Windigo I (2)

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/016525ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/016525ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)

1708-3923 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer ce document

Mendrek, A. (2007). Dimorphisme sexuel dans la schizophrénie. *Santé mentale au Québec*, 32(1), 351–365. <https://doi.org/10.7202/016525ar>

Résumé de l'article

Récemment, des études neuroanatomiques ont suggéré une inversion du dimorphisme sexuel normal chez les personnes schizophrènes dans plusieurs structures limbiques et corticolimbiques, impliquées dans le fonctionnement émotionnel. Stimulée par ces études, nous avons analysé des données provenant de quinze hommes et de dix femmes, ayant un diagnostic de la schizophrénie, qui avaient été mesurés par l'imagerie en résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pendant l'exposition à deux tâches émotionnelles. En général, les deux essais ont évoqué des activations cérébrales beaucoup plus étendues et plus intenses chez les hommes que chez les femmes. L'échantillon des résultats obtenus diffère de manière significative de ce qui avait été observé dans la population générale. Ces résultats apportent un soutien à la suggestion d'une « masculinisation » des femmes et d'une « féminisation » des hommes ayant un diagnostic de schizophrénie. Une recherche auprès d'un plus grand nombre de patients et de sujets contrôles est actuellement en cours pour confirmer cette hypothèse.



## Dimorphisme sexuel dans la schizophrénie

Adrianna Mendrek\*

Récemment, des études neuroanatomiques ont suggéré une inversion du dimorphisme sexuel normal chez les personnes schizophrènes dans plusieurs structures limbiques et cortico- limbiques, impliquées dans le fonctionnement émotionnel. Stimulée par ces études, nous avons analysé des données provenant de quinze hommes et de dix femmes, ayant un diagnostic de la schizophrénie, qui avaient été mesurés par l'imagerie en résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pendant l'exposition à deux tâches émotionnelles. En général, les deux essais ont évoqué des activations cérébrales beaucoup plus étendues et plus intenses chez les hommes que chez les femmes. L'échantillon des résultats obtenus diffère de manière significative de ce qui avait été observé dans la population générale. Ces résultats apportent un soutien à la suggestion d'une « masculinisation » des femmes et d'une « féminisation » des hommes ayant un diagnostic de schizophrénie. Une recherche auprès d'un plus grand nombre de patients et de sujets contrôles est actuellement en cours pour confirmer cette hypothèse.

Il y a un renouvellement d'intérêt pour les différences homme/femme (différences de sexe) en schizophrénie, particulièrement épidémiologiques (Jablensky et al., 1992 ; Hafner et al., 1998) et cliniques (Kay et al., 1986 ; Ring et al., 1991 ; Schultz et al., 1997). Récemment, des chercheurs ont exploré les bases potentielles de cette différence par des études sur la structure et le fonctionnement du cerveau. Avant d'exposer l'état actuel des données probantes sur cette différence, il convient d'expliquer l'utilisation de la terminologie « différences de sexe » au lieu de celle, politiquement correcte, de « différences de genre ». La raison est simple, et n'a rien à voir avec la politique. C'est tout simplement une question de précision de définitions. Le « sexe » se rapporte à une catégorie démographique soit être homme ou être femme (essentiellement, une variable dichotomique). Pour sa part, le terme « genre », utilisé lorsqu'il est question de rôle et d'identité de genre, désigne une variable continue (être plus ou moins masculin ou féminin). Notre propos portera principalement sur le sexe, bien que nous reconnaissons l'intérêt des différences de genre et le mérite de les étudier.

\* Assistant research professor, Ph.D, affiliated with Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Centre de recherche Fernand-Seguin.

Commençons par les différences de sexe au niveau des structures cérébrales dans la population normale. Il y a environ 10-15 ans, la plupart des neuroscientistes croyaient encore que les différences de sexe dans le cerveau étaient limitées aux régions impliquées dans les comportements sexuels. Maintenant, nous trouvons de plus en plus de preuves qu'il y a des différences liées au sexe dans le cerveau en relation avec l'émotion et la cognition (par exemple, la mémoire, particulièrement la mémoire émotive, le langage, les capacités visuo-spatiales, la vision, l'audition). Les nombreuses études sur les différences structurelles de sexe montrent que, comparativement aux hommes, les femmes ont un volume relativement plus gros dans plusieurs régions corticales (le cortex préfrontal dorsolatéral., orbitofrontal., cingulaire antérieur, pariétal inférieur et temporal supérieur: Schlaepfer et al., 1995; Paus et al., 1996; Harasty et al., 1997; Goldstein et al., 2001), dans certaines structures sous-corticales (l'hippocampe, les noyaux caudé et thalamique: Murphy et al., 1996; Goldstein et al., 2001) et dans la matière grise (Gur et al., 1999; Goldstein et al., 2001). Comparativement aux femmes, les hommes possèdent un volume plus gros de l'amygdale, de l'hypothalamus, du gyrus paracingulaire, du cortex préfrontal médian, et des ventricules. Des études plus récentes ont objectivé des différences de sexe dans la complexité corticale — une plus grande gyrification (donc plus de surface corticale) chez les femmes que chez les hommes dans les régions frontales et pariétales (Luders et al., 2004)

La majorité de ces structures sexuellement dimorphes ont été impliquées dans la cognition et l'émotion. En fait, les différences de sexe au niveau neuropsychologique ont été largement documentées, les hommes surpassant les femmes sur le fonctionnement visuo-spatial., comme la rotation mentale, et sur le raisonnement mathématique. Les femmes excellent dans les fonctions du langage, la mémoire verbale et la mémoire de travail (Gladue et Bailey, 1995; Greene et Gynther, 1995; Hall et Kimura, 1995; Moffat et Hampson, 1996; Duff et Hampson, 2001; Halari et al., 2005). En terme d'émotion, les études ont prouvé que les femmes sont plus expressives (Kring et Gordon, 1998), plus sensibles à la contagion d'émotion (Wild et al., 2001) et montrent de plus grandes réponses psychophysiologiques quand elles sont exposées aux stimuli affectifs (Orozco et Ehlers, 1998).

Comme les différences neuro-anatomiques de fonctionnement cognitif et émotionnel entre les hommes et les femmes étaient bien documentées, on espérait observer des différences semblables dans les études qui utilisent la neuroimagerie fonctionnelle. Les résultats ne sont

pas aussi robustes. Les études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) des capacités visuo-spatiales (capacités considérées comme sexuellement dimorphes) ont montré les résultats suivants pendant l'exécution de la rotation mentale : les hommes exprimaient essentiellement des activations pariétales, alors que les femmes présentaient des activations plus frontales (Thomsen et al., 2000 ; Jordan et al., 2002 ; Weiss et al., 2003). Par rapport au langage (par exemple le test de génération de mots) et la mémoire, les rares rapports sont difficiles à résumer à cause de la variabilité des résultats. Par contre, les études des différences homme/femme sur des performances de tâches émotionnelles sont beaucoup plus nombreuses, quoique les résultats soient encore très variables (Canli et al., 2002 ; Killgore et Yurgelun-Todd, 2001 ; Schneider et al., 2001 ; Fischer et al., 2004). Les études rapportent des activations différentielles assez complexes incluant le système limbique (les structures corticales et sous-corticales) ainsi que le cortex associatif et le cervelet. Pour systématiser ces résultats hétérogènes, Wager et al (2003), ont effectué une méta-analyse des études de neuroimagerie fonctionnelle émotionnelle. Ils concluent que les femmes montrent plus fréquemment une activation des structures limbiques médianes, comme le cortex cingulaire antérieur, le thalamus, le mésencéphale et le cervelet, alors que les hommes montrent plus d'activation dans le cortex postérieur (pariétal et occipital) et dans le cortex frontal latéral gauche.

Il y a donc plusieurs différences homme/femme dans la population générale, mais que connaissons-nous des différences dans la schizophrénie ? Nous savons, particulièrement au niveau épidémiologique et clinique, que les hommes schizophrènes ont plus de problèmes cognitifs et de signes neurologiques discrets avant que le diagnostic ne soit posé, et que le début de leur psychose survient plus précocement (Jablensky et al., 1992 ; Hafner et al., 1998). De plus, ils manifestent des symptômes négatifs plus prononcés tels le retrait social., l'émoussement affectif, la pauvreté du discours, l'avolition, l'anhédonie (Kay et al., 1986 ; Ring et al., 1991 ; Schultz et al., 1997). Pour leur part, les femmes montrent plus de symptômes affectifs tels la dysphorie, l'impulsivité, des affects bizarres et inadéquats et des symptômes psychotiques atypiques (Shtasel et al., 1992 ; Andia et al., 1995 ; Szymanski et al., 1995). Ces faits sont connus depuis longtemps. Récemment, des chercheurs ont examiné si cette hétérogénéité d'expression clinique ne serait pas basée sur une différence homme/femme dans la structure et le fonctionnement de leur cerveau.

En terme de structure cérébrale, conformément au dimorphisme sexuel normal, les études de neuroimagerie structurelle et *post mortem*

ont démontré que les hommes schizophrènes ont de plus grands ventricules (Andreasen et al., 1990) et un plus petit volume du cortex frontal et temporal (Andreasen et al., 1994 ; Reite et al., 1997 ; Bryant et al., 1999 ; Gur et al., 2000) que les femmes, quoique cette observation ne se retrouve pas dans toutes les études (Flaum et al., 1995 ; Lauriello et al., 1997).

Récemment, Goldstein et al (2002) ont trouvé une modification intéressante dans le cortex cingulaire. Globalement, il n'y a aucune différence entre les hommes avec ou sans schizophrénie, mais il y a une réduction significative du volume du gyrus cingulaire antérieur chez les femmes schizophrènes comparativement aux femmes en bonne santé. Ces résultats ont été confirmés chez des patients schizophrènes (Takahashi et al., 2003) et chez des patients schizotypiques (Takahashi et al., 2004). Cette observation est intéressante quand on considère que dans la population générale, les femmes ont un plus grand volume du cingulaire antérieur que les hommes (Paus et al., 1996). On a observé une perturbation semblable du dimorphisme sexuel dans le cortex orbitofrontal comparativement au volume de l'amygdale. Pour les volontaires sains, le volume du cortex orbitofrontal., comparativement à celui de l'amygdale, est plus grand chez les femmes que chez les hommes (Gur et al., 2002a). La situation est inversée dans la schizophrénie (Gur et al., 2004). Nous y observons cette étrange inversion ou anomalie du dimorphisme sexuel normal ; s'agit-il d'une masculinisation des femmes et d'une féminisation des hommes dans les régions du système limbique — les régions qui ont été impliquées dans l'émotion ? Une autre question peut se poser : Que trouve-t-on dans les études de neuroimagerie fonctionnelle d'émotions dans la schizophrénie ? Trouvons-nous également des différences de sexe ?

Dans une des premières études, Crespo-Facorro et al (2001) ont démontré que, comparativement aux sujets contrôles, les patients schizophrènes n'ont pas activé leur insula, ni leur striatum ventral., ni leur gyrus parahippocampique pendant l'expérience des odeurs désagréables. Dans une autre étude, Paradiso et al (2003) ont trouvé que les patients n'ont pas activé leur amygdale comme le font les volontaires sains, bien qu'ils aient consciemment évalué les émotions comme émotionnellement déplaisantes. Gur et al (2002b) ont employé une tâche de discrimination de différentes émotions. Ils ont observé une plus grande activation dans l'amygdale gauche et dans les hippocampes bilatéraux chez les sujets sains comparativement aux patients schizophrènes. Mais d'autres études ont trouvé une activation limbique et cortico-limbique exagérée et non diminuée pendant les tâches

émotionnelles chez les patients (Kosaka et al., 2002 ; Taylor et al., 2002, 2005). Ces contradictions ont été en partie expliquées par la symptomatologie hétérogène des patients examinés. Par exemple, Phillips et al. (1999) ont observé une plus grande activation limbique chez des patients schizophrènes paranoïdes que chez des patients non paranoïdes pendant la tâche de catégorisation d'expressions faciales. Notre groupe a aussi rapporté que l'activation préfrontale associée au visionnement passif d'extraits de films tristes était altérée pour les patients avec émoussement affectif, mais pas pour les patients sans émoussement affectif. Cette anomalie s'est normalisée avec une médication antipsychotique (Fahim et al., 2005 ; Stip et al., 2005).

Comme il n'y a rien au sujet des différences homme/femme pour les émotions dans la schizophrénie, nous avons décidé de vérifier s'il y a de telles différences. La base conceptuelle de notre étude était la suivante :

1. Il y a des évidences soutenant des différences homme/femme dans l'activation cérébrale pendant les tâches émotionnelles dans la population générale
2. Les régions du cerveau impliquées dans ce phénomène sont aussi impliquées dans la pathophysiologie de la schizophrénie (*par exemple, le volume du cortex orbitofrontal en rapport avec l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur ont montré un dimorphisme sexuel inversé*)
3. Par conséquent, nous avons présumé que les patients masculins et féminins manifesteraient des activations différentielles dans les régions limbiques et cortico-limbiques pendant l'expérience d'affect négatif (potentiellement une inversion du dimorphisme sexuel normal)

## **Méthodologie**

On a utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) — l'IRMf ne détecte pas directement les phénomènes neuronaux, mais exploite le fait que le flux sanguin apporte davantage d'oxygène à une aire cérébrale lorsqu'elle est active. Ainsi l'IRMf se fonde sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine ; à savoir que la désoxy-hémoglobine a des propriétés paramagnétiques plus marquées que l'oxy-hémoglobine, et que les détecteurs d'IRMf mesurent le rapport dans lequel se trouvent ces deux types de molécule.

Vingt-cinq patients (15 hommes et 10 femmes équivalents en termes d'âge, d'éducation, de symptômes, de médication, etc.), diagnostiqués

comme ayant une schizophrénie selon le DSM-IV, ont été testés avec l'IRMf pendant un visionnement passif de deux tâches émotionnelles :

1. Film. Cette tâche était composée de deux conditions expérimentales : induction d'un état de tristesse par exposition à un film qui montre un père mourant, en présence de son jeune fils et de son épouse triste ; puis un état neutre, par exposition à un film au sujet du jardinage. Pour évaluer les réponses subjectives, on a demandé aux participants, à la fin de la session d'IRMf d'évaluer consciemment (sur une échelle d'évaluation analogique visuelle), l'intensité des émotions ressenties pendant la session d'imagerie.
2. Images. Cette tâche comportait aussi deux conditions expérimentales : un état négatif composé de 44 images aversives (par exemple un accident d'avion, un visage fâché, une chaise électrique) et un état neutre composé de 44 images représentant des émotions neutres (par exemple un bateau, un visage neutre, une chaise). Les deux catégories d'images ont été choisies dans le système affectif international d'images (IAPS, Lang et al., 1988). Elles sont équivalentes en terme de complexité visuelle, mais différentes pour la valence affective ( $5.74 \pm 1.47$  contre  $2.66 \pm 1.58$ ) et le niveau d'activation cérébrale ( $6.11 \pm 2.14$  contre  $2.97 \pm 2.08$ ). Quatre blocs d'images négatives et quatre blocs d'images neutres, séparés par des périodes du repos, ont été présentés aux sujets, en alternance. Les sujets ont regardé ces images attentivement et ont évalué leurs réponses émotionnelles subjectives à la fin de la session.

## **Résultats**

Il n'y a eu aucune différence significative entre les hommes et les femmes en terme d'évaluation subjective de leurs émotions pendant les films ou la présentation des images.

L'expérience de tristesse chez les femmes schizophrènes, comparativement à celle des hommes schizophrènes, a provoqué des activations neurales significativement plus grandes dans la portion antérieure et centrale du gyrus cingulaire, dans le cortex préfrontal médian et dorso-bilatéral, ainsi que dans le cortex pariétal inférieur droit. De plus, les hommes ont activé leur cortex parahippocampique bilatéral, leur amygdale droite et leur gyrus temporal supérieur droit. Les femmes n'ont pas montré d'activation significative dans ces régions cérébrales pendant le visionnement passif du film triste comparativement au film neutre.

Généralement les activations cérébrales pendant l'exposition aux images négatives ont été assez semblables pour les deux sexes. Mais les hommes schizophrènes ont montré des activations beaucoup plus étendues et plus intenses que les femmes. Ainsi, tandis que les deux groupes activaient bilatéralement leur cortex occipital, pariétal et préfrontal, de même que leur cervelet, les hommes ont montré des activations additionnelles dans leur cortex temporal. D'ailleurs, la comparaison directe entre les sexes a indiqué des activations augmentées chez les hommes, comparativement aux femmes, dans le thalamus, le cervelet, le cortex temporal et occipital et le gyrus cingulaire postérieur. En comparaison, les femmes ont montré des activations significativement plus grandes que les hommes seulement dans une petite région du cortex préfrontal inférieur gauche.

## **Discussion**

Ces résultats ne peuvent pas être expliqués par des différences entre les groupes sur la symptomatologie, les médicaments, ni une expérience émotionnelle subjective pendant la session d'IRMf. Ils suggèrent que la différence provient du niveau neuro-anatomique fonctionnel. Ces résultats sont un peu surprenants, compte tenu que les femmes sont normalement plus expressives émotionnellement (Kring et Gordon, 1998), plus sensibles à la contagion d'émotions (Wild et al., 2001) et présentent de plus grandes réponses psychophysiologiques quand elles sont exposées aux stimuli affectifs que les hommes (Orozco et Ehlers, 1998). De plus, ces résultats diffèrent significativement des résultats obtenus dans la population générale, et représentent ainsi une possible inversion du dimorphisme sexuel normal, suggérant une «féminisation» des hommes et une «masculinisation» des femmes schizophrènes, au moins au niveau neuro-anatomique fonctionnel.

À notre connaissance, c'est la première étude qui démontre des différences de fonctionnement cérébral entre les hommes et les femmes souffrant de schizophrénie. Les régions principalement actives chez les femmes, comparativement aux hommes, pendant le visionnement d'un film triste, sont diverses parties du cortex préfrontal et du gyrus cingulaire. L'activation du gyrus cingulaire a été associée à l'intégration d'émotions avec le fonctionnement cognitif (Whalen et al., 1998; Yamasaki et al., 2002), à l'attention des sujets à leurs propres réponses affectives (Lane et al., 1997, 1998) ainsi qu'à leur compréhension des émotions des autres — empathie (Singer et al., 2004). Ainsi, il est possible que les femmes schizophrènes soient caractérisées par un

trouble d'intégration entre la cognition et l'émotion, par moins de réflexion affective et moins d'empathie.

Toutefois, l'IRMf est une technique qui compare l'activité de deux régions, sans qu'il soit possible d'évaluer une zone spécifique. Donc, le manque d'activation cérébrale chez les femmes provient de la soustraction entre l'état neutre et l'état triste, et peut refléter des activations anormalement élevées pendant l'état neutre, avec un « effet de plafond » potentiel. Il y aurait alors incapacité d'activer davantage le cerveau.

Vu que la présente étude s'est concentrée spécifiquement sur les différences entre les hommes et les femmes schizophrènes, et que nous n'avons pas comparé avec un groupe témoin, les conclusions sont limitées. À cet égard, il va falloir mesurer s'il y a une différence d'activation cérébrale entre les femmes et les hommes dans la population normale, car aucun résultat n'existe à ce propos. Les futures études aborderont donc ces questions. Enfin, vu le nombre restreint de sujets dans notre étude, les résultats doivent être répliqués chez un plus grand nombre de patients et chez un groupe contrôle. D'ailleurs, pour le futur, je voudrais préciser la contribution des estrogènes et d'autres hormones sexuelles à cet effet.

## RÉFÉRENCES

- ANDIA, A. M., ZISOOK, S., HEATON, R. K., HESSELINK, J., JERNIGAN, T., KUCK, J., MORGANVILLE, J., BRAFF, D. L. 1995, Gender differences in schizophrenia, *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 183, 522-528.
- ANDREASEN, N. C., EHRHARDT, J. C., SWAYZE, V. W. 2ND, ALLIGER, R. J., YUH, W. T., COHEN, G. ZIEBELL, S. 1990, Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia, The pathophysiologic significance of structural abnormalities, *Archives of General Psychiatry*, 47, 35-44.
- ANDREASEN, N. C., FLASHMAN, L., FLAUM, M., ARNDT, S., SWAYZE, V. 2ND, O'LEARY, D. S., EHRHARDT, J. C. YUH, W. T. 1994, Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging, *Journal of the American Medical Association*, 272, 1763-1769.
- BRYANT, N. L., BUCHANAN, R. W., VLADAR, K., BREIER, A. ROTHMAN, M. 1999, Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study, *American Journal of Psychiatry*, 156, 603-609.
- CANLI, T., DESMOND, J. E., ZHAO, Z. GABRIELI, J. D. 2002, Sex differences in the neural basis of emotional memories, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 99, 10789-10794.

- CRESPO-FACORRO, B., PARADISO, S., ANDREASEN, N. C., O'LEARY, D.S., WATKINS, G. L., PONTO, L. L. HICHA, R. D. 2001, Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odours, *Journal of the American Medical Association*, 286, 427-435.
- DUFF, S. J., HAMPSON, E. 2001, A sex difference on a novel spatial working memory task in humans, *Brain Cognition*, 47, 470-493.
- FAHIM, C., STIP, E., MANCINI-MARIE, A., MENSOUR, B., BOULAY, L.J., LEROUX, J. M., BEAUDOIN, G., BOURGOUIN, P., BEAUREGARD, M. 2005, Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study, *Psychiatry Research*, 140, 1-15.
- FLAUM, M., SWAYZE, V. W. 2nd, O'leary, D.S., Yuh, W.T., Ehrhardt, J. C., Arndt, S.V. Andreasen, N.C. 1995, Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 152, 704-714.
- FISCHER, H., FRANSSON, P., WRIGHT, C. I., BACKMAN, L. 2004, Enhanced occipital and anterior cingulate activation in men but not in women during exposure to angry and fearful male faces, *Cognitive, Affective, Behavioral Neuroscience*, 4, 326-334
- GLADUE, B. A., BAILEY, J. M. 1995, Spatial ability, handedness, and human sexual orientation, *Psychoneuroendocrinology*, 20, 487-497.
- GOLDSTEIN, J. M., SEIDMAN, L. J., HORTON, N. J., MAKRIS, N., KENNEDY, D. N., CAVINESS, V. S. JR., FARAONE, S. V. TSUANG, M. T. 2001, Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging, *Cerebral Cortex*, 11, 490-497.
- GOLDSTEIN, J. M., SEIDMAN, L. J., O'BRIEN, L. M., HORTON, N. J., KENNEDY, D. N., MAKRIS, N., CAVINESS, V. S. JR., FARAONE, S. V. TSUANG, M. T. 2002, Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging, *Archives of General Psychiatry*, 59, 154-164.
- GREENE, K. S., GYNTHNER, M. D. 1995, Blue versus periwinkle: color identification and gender, *Perception and Motor Skills*, 80, 27-32.
- GUR, R. C., TURETSKY, B. I., MATSUI, M., YAN, M., BILKER, W., HUGHETT, P. GUR, R. E. 1999, Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance, *Journal of Neuroscience*, 15, 4065-4072.
- GUR, R. E., TURETSKY, B. I., COWELL, P. E., FINKELMAN, C., MAANY, V., GROSSMAN, R. I., ARNOLD, S. E., BILKER, W. B. GUR, R.C. 2000, Temporo- limbic volume reductions in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 57, 769-775.

- GUR, R. C., GUNNING-DIXON, F., BILKER, W. B. GUR, R. E. 2002a, Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults, *Cerebral Cortex*, 12, 998-1003.
- GUR, R. E., MCGRATH, C., CHAN, R. M., SCHROEDER, L., TURNER, T., TURETSKY, B. I., KOHLER, C., ALSOP, D., MALDJIAN, J., RAGLAND, J. D. GUR, R. C. 2002b, An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 159, 1992-1999
- GUR, R. E., KOHLER, C., TURETSKY, B. I., SIEGEL, S. J., KANES, S. J., BILKER, W. B., BRENNAN, A. R. GUR, R. C. 2004, A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia, *Biological Psychiatry*, 55, 512-517.
- HAFNER, H., MAURER, K., LOFFLER, W., VAN DER HEIDEN, W., MUNK-JORGENSEN, P., HAMBRECHT, M., RIECHER-ROSSLER, A. 1998, The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 380-386.
- HALARI, R., HINES, M., KUMARI, V., MEHROTRA, R., WHEELER, M., NG, V., SHARMA, T. 2005, Sex differences and individual differences in cognitive performance and their relationship to endogenous gonadal hormones and gonadotropins, *Behavioral Neuroscience*, 119, 104-17.
- HALL, J. A., KIMURA, D. 1995, Sexual orientation and performance on sexually dimorphic motor tasks, *Archives of Sexual Behaviour*, 24, 395-407.
- HARASTY, J., DOUBLE, K. L., HALLIDAY, G. M., KRIL, J. J. MCRITCHIE, D. A. 1997, Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain, *Archives of Neurology*, 54, 171-176.
- JABLENSKY, A., SARTORIUS, N., ERNBERG, G., ANKER, M., KORTEN, A., COOPER, J. E., DAY, R. BERTELSEN, A. 1992, Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study, *Psychological Medicine*, 20, 1-97.
- JORDAN, K., WUSTENBERG, T., HEINZE, H. J., PETERS, M., JANCKE, L. 2002, Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks, *Neuropsychologia*, 40, 2397-2408.
- KAY, S. R., FISZBEIN, A., OPLER, L. A. 1987, The positive and negative syndrome scale PANSS for schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- KILLGORE, W. D., YURGELUN-TODD, D. A. 2001, Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect, *Neuroreport*, 12, 2543-2547.
- KOSAKA, H., OMORI, M., MURATA, T., IIDAKA, T., YAMADA, H., OKADA, T., TAKAHASHI, T., SADATO, N., ITOH, H., YONEKURA, Y. WADA, Y. 2002,

- Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study, *Schizophrenia Research*, 57, 87-95.
- KRING, A. M., GORDON, A. H. 1998, Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology, *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 686-703.
- LANE, R. D., FINK, G. R., CHAU, P. M. DOLAN, R. J. 1997, Neural activation during selective attention to subjective emotional responses, *Neuroreport*, 8, 3969-3972.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A. Schwartz, G. E. 1998, Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 525-535
- LAURIELLO, J., HOFF, A., WIENEKE, M. H., BLANKFELD, H., FAUSTMAN, W. O., ROSENBLUM, M., DEMENT, S., SULLIVAN, E. V., LIM, K. O., PFEFFERBAUM, A. 1997, Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 154, 819-825.
- MOFFAT, S. D. HAMPSON, E. 1996, A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference, *Psychoneuroendocrinology*, 21, 323-337.
- MURPHY, D. G., DECARLI, C., MCINTOSH, A. R., DALY, E., MENTIS, M. J., PIETRINI, P., SZCZEPANIK, J., SCHAPIRO, M. B., GRADY, C. L., HORWITZ, B. RAPOPORT, S. I. 1996, Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging, *Archives of General Psychiatry*, 53, 585-594.
- Orozco, S., Ehlers, C.L. 1998, Gender differences in electrophysiological responses to facial stimuli, *Biological Psychiatry*, 44, 281-289.
- PAUS, T., OTAKY, N., CARAMANOS, Z., MACDONALD, D., ZIJDENBOS, A., D'AVIRRO, D., GUTMANS, D., HOLMES, C., TOMAIUOLO, F., EVANS, A. C. 1996, In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps, *Journal of Comparative Neurology*, 376, 664-673.
- PARADISO, S., ANDREASEN, N. C., CRESPO-FACORRO, B., O'LEARY, D. S., WATKINS, G. L., BOLES PONTO, L. L., HICHA, R. D. 2003, Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography, *American Journal of Psychiatry*, 160, 1775-1783.
- PHILLIPS, M. L., WILLIAMS, L., SENIOR, C., BULLMORE, E. T., BRAMMER, M. J., ANDREW, C., WILLIAMS, S. C., DAVID, A. S. 1999, A differential neural

- response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics, *Psychiatry Research*, 92, 11-31.
- REITE, M., SHEEDER, J., TEALE, P., ADAMS, M., RICHARDSON, D., SIMON, J., JONES, R. H., ROJAS, D. C. 1997, Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 54, 433-440.
- RING, N., TANTAM, D., MONTAGUE, L., NEWBY, D., BLACK, D., MORRIS, J. 1991, Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis--focus on negative symptoms of schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 489-496.
- SCHLAEPFER, T. E., HARRIS, G. J., TIEN, A. Y., PENG, L., LEE, S., PEARLSON, G. D. 1995, Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study, *Psychiatry Research*, 61, 129-135.
- SCHNEIDER, F., HABEL, U., KESSLER, C., SALLOUM, J. B., POSSE, S. 2000, Gender differences in regional cerebral activity during sadness, *Human Brain Mapping*, 9, 226-238.
- SCHULTZ, S. K., MILLER, D. D., OLIVER, S. E., ARNDT, S., FLAUM, M., ANDREASEN, N. C. 1997, The life course of schizophrenia : age and symptom dimensions, *Schizophrenia Research*, 23, 15-23.
- SHTASEL, D. L., GUR, R. E., GALLACHER, F., HEIMBERG, C., GUR, R. C. 1992, Gender differences in the clinical expression of schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 7, 225-231.
- SINGER, T., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J., KAUBE, H., DOLAN, R.J., FRITH, C. D. 2004, Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain, *Science*, 303, 1157-1162.
- STIP, E., FAHIM, C., AIT BENTALEB, L., MANSOUR, B., MENDREK, A., BEAUREGARD, M. 2005, Restoration of frontal activation during a treatment with quetiapine : an fMRI study of blunted affect in schizophrenia, *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 29, 21-26.
- SZYMANSKI, S., LIEBERMAN, J. A., ALVIR, J. M., MAYERHOFF, D., LOEBEL, A., GEISLER, S., CHAKOS, M., KOREEN, A., JODY, D., KANE, J. 1995, Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients, *American Journal Psychiatry*, 152, 698-703.
- TAKAHASHI, T., SUZUKI, M., KAWASAKI, Y., HAGINO, H., YAMASHITA, I., NOHARA, S., NAKAMURA, K., SETO, H., KURACHI, M. 2003, Perigenual cingulate

gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study, *Biological Psychiatry*, 53, 593-600.

- TAKAHASHI, T., SUZUKI, M., ZHOU, S.Y., HAGINO, H., KAWASAKI, Y., YAMASHITA, I., NOHARA, S., NAKAMURA, K., SETO, H., KURACHI, M. 2004, Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders. A magnetic resonance imaging study, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 273-280.
- TAYLOR, S. F., LIBERZON, I., DECKER, L.R., KOEPPE, R. A. 2002, A functional anatomic study of emotion in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 58, 159-172.
- TAYLOR, S. F., PHAN, K., BRITTON, J. C., LIBERZON, I. 2005, Neural response to emotional salience in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, 30, 984-995.
- THOMSEN, T., HUGDAHL, K., ERSLAND, L., BARNDON, R., LUNDERVOLD, A., SMIEVOLL, A.I., ROSCHER, B. E., SUNDBERG, H. 2000, Functional magnetic resonance imaging fMRI study of sex differences in a mental rotation task, *Medical Science Monitor*, 6, 1186-1196.
- WAGER, T. D., PHAN, K. L., LIBERZON, I., TAYLOR, S. F. 2003, Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging, *Neuroimage*, 19, 513-31.
- WEISS, E., SIEDENTOPF, C. M., HOFER, A., DEISENHAMMER, E. A., HOPTMAN, M. J., KREMSEMER, C., GOLASZEWSKI, S., FELBER, S., FLEISCHACKER, W. W., DELAZER, M. 2003, Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers, *Neuroscience Letter*, 344, 169-172.
- WILD, B., ERB, M., BARTELS, M. 2001, Are emotions contagious? Evoked emotions while viewing emotionally expressive faces: quality, quantity, time course and gender differences, *Psychiatry Research*, 102, 109-124.
- Yamasaki, H., Labar, K.S., Mccarthy, G. 2002, Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion, *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 99, 11447-11451.

## ABSTRACT

### Sexual dimorphism in schizophrenia

Recent neuroanatomical studies imply a reversal of normal sexual dimorphism in schizophrenia in several corticolimbic structures, including the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and amygdala.

Prompted by these reports we have analyzed data of fifteen men and ten women with the diagnosis of schizophrenia who underwent functional magnetic resonance imaging (fMRI) during exposure to two emotion processing tasks. Overall both tests evoked much more extensive and intense cerebral activations in men than in women with schizophrenia. The pattern of obtained results differs significantly from what has been observed in the general population, thus giving support for the recent suggestion of “masculinization” of females and “feminization” of males with schizophrenia. More thorough investigation of a larger number of patients and healthy participants is currently on its way to substantiate this hypothesis.

## **RESUMEN**

### **Dimorfismo sexual en la esquizofrenia**

Recientemente los estudios neuroanatómicos han sugerido una inversión del dimorfismo sexual normal en las personas esquizofrénicas, en varias estructuras límbicas y corticolímbicas implicadas en el funcionamiento emocional. Estimulados por estos estudios, analizamos los datos provenientes de quince hombres y diez mujeres diagnosticados con esquizofrenia, que habían sido evaluados por medio de imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) durante la exposición a dos tareas emocionales. En general, los dos intentos evocaron activaciones cerebrales mucho más extensas y más intensas en los hombres que en las mujeres. La muestra de los resultados obtenidos difiere de manera significativa de lo que se había observado en la población general. Estos resultados aportan apoyo a la sugerencia de una “masculinización” de las mujeres y una “feminización” de los hombres diagnosticados con esquizofrenia. Actualmente se está realizando una investigación de un mayor número de pacientes y personas de control para confirmar esta hipótesis.

## **RESUMO**

### **Deformidade sexual na esquizofrenia**

Recentemente, estudos neuroanatómicos sugeriram uma inversão da deformidade sexual normal nas pessoas esquizofrênicas, em várias estruturas límbicas e corticolímbicas, implicadas no funcionamento emocional. Estimulados por estes estudos, analisamos dados provenientes de quinze homens e dez mulheres, com diagnóstico de esquizofrenia, que tinham sido medidos por Imagem em Ressonância Magnética Funcional (IRMf) durante a exposição a duas tarefas

emocionais. De maneira geral, os dois testes evocaram ativações cerebrais muito mais vastas e muito mais intensas nos homens que nas mulheres. A amostragem dos resultados obtidos difere de maneira significativa do que tinha sido observado na população geral. Estes resultados apóiam a hipótese de uma “masculinização” das mulheres e de uma “feminização” dos homens que possuem um diagnóstico de esquizofrenia. Uma pesquisa junto a um maior número de pacientes e de sujeitos controlados está atualmente sendo realizada para confirmar esta hipótese.