

Université de Montréal

Les différences sexuelles dans l'activation cérébrale durant
l'accomplissement de la tâche de rotation mentale chez les patients
atteints de schizophrénie

présentée par :

José Jiménez

École de médecine

Faculté des études supérieures

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences biomédicales
option psychiatrie

Août, 2009

© José Jiménez, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Les différences sexuelles dans l'activation cérébrale durant
l'accomplissement de la tâche de rotation mentale chez les patients
atteints de schizophrénie

Présenté par :
José Jiménez

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Sandra Boye, président rapporteur
Dr. Adrianna Mendrek, directeur de recherche
Dr. Robert Élie, co-directeur
Dr. Françoise Maheu, membre du jury

Résumé

Dans la population générale plusieurs études ont démontré que les hommes ont, par comparaison aux femmes, de meilleures performances dans les tâches de rotation mentale à trois dimensions. A l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, on a pu observer que l'exécution de cette tâche de rotation mentale s'accompagnait d'une activation du cortex pariétal chez l'homme mais du cortex préfrontal chez la femme. Ces différences entre les deux sexes suggèrent un fonctionnement neuronal différent dans l'appréhension des habiletés cognitives et comportementales. De fait, de nombreuses études ont signalé des différences notables entre les deux sexes quant à leur fonctionnement cérébral tant sur le plan émotionnel que de leurs habiletés visuo spatiales.

La schizophrénie est un trouble grave et persistant de la santé mentale dont l'origine est certes multifactorielle et dont les facteurs de protection sont partiellement biologiques, psychologiques et sociales. Cette maladie requiert une approche thérapeutique à la fois clinique médicamenteuse, psychologique et sociale visant à une réintégration des malades dans leur communauté. Le pronostic de cette maladie varie en fonction du sexe ainsi que les atteintes neurologiques, neuropsychologiques et socioculturelles. Il est donc surprenant que l'exploration des mécanismes neuronaux sous-tendant les anomalies fonctionnelles cognitivo-comportementales n'ait point, en schizophrénie, adressé à date la fonctionnalité différente de l'homme et de la femme.

Une étude pilote, réalisée dans mon laboratoire d'accueil, ayant suggéré chez le schizophrène, lors du traitement cognitif de stimuli émotionnels, une altération du

dimorphisme sexuel observé dans la population normale, il devenait impératif de confirmer ces observations.

Ce mémoire vise à vérifier par résonance magnétique fonctionnelle l'activité neuronale cérébrale témoignant de la performance neuropsychologique de schizophrènes des deux sexes et de la comparer à celle de sujets témoins sains appareillés pour l'âge, la dominance hémisphérique et le statut familial socio-économique. A cette fin, nous avons enregistré, lors d'une tâche de rotation mentale à trois dimensions, les variables neurocognitives traduisant la validité des réponses ainsi que leur rapidité d'exécution. Simultanément, nous avons enregistré, par résonance magnétique fonctionnelle, les sites d'activation cérébrale ainsi que leur degré d'activation corticale. Les données expérimentales, neurocognitives et cérébro-fonctionnelles, furent analysées en comparant les deux sexes d'une part et les deux états de santé d'autre part. Les résultats de ce mémoire ont fait l'objet de deux articles qui sont inclus.

Les résultats obtenus confirment l'hypothèse d'un dimorphisme homme/femme dans la population générale ainsi que chez le schizophrène. Ces résultats appuient aussi l'hypothèse de l'altération, chez le schizophrène, du dimorphisme observé dans la population générale.

Mots-clés : Schizophrénie, différences sexuelles, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, cognition, rotation mentale.

Abstract

Sex differences in visuo-spatial abilities have been well documented in the general population, but there are only a few reports in schizophrenia. The purpose of the present study was to examine potential sex differences in performance and pattern of brain activations during mental rotation in schizophrenia patients relative to control participants.

First study: Reports mainly the results of mental rotation behavioural data, collected from 17 men and 13 women with schizophrenia and the same number of healthy subjects matched for age and sex. The findings revealed the expected sex difference in the control participants (men faster and more accurate than women) and the unexpected reversal of normal sexual dimorphism in patients (women more accurate and faster than men).

Second Study: Reports mainly fMRI results investigating the neural correlates of mental rotation in men and women with schizophrenia relative to healthy controls. Thirty three schizophrenia patients (17 women and 16 men) were compared to thirty five healthy control participants (17 women and 18 men), while performing a classic mental rotation of 3-D figures. BOLD echo planar images were acquired on a 3Tesla Siemens TRIO system. Analyses were performed using SPM5 (UK Wellcome Institute). Behavior data revealed a diagnosis-by-sex interaction with healthy men (HM) performing significantly better than schizophrenia men (SZ-M), and no significant difference between healthy women (HW) and schizophrenia women (SZ-W). fMRI results revealed that overall similar pattern of extensive cerebral activations (in the parietal and the prefrontal cortices) in HM and SZ-W, and deactivation during performance of the mental rotation task versus control task. In contrast, both HW and SZ-M showed much more restricted activations and deactivations in these regions.

The whole of these results suggests that sex differences in the cerebral activations during mental rotation in schizophrenia patients deviates from what we and others have observed in the general population and thus supports and extends existing evidence of a disturbed cerebral sexual dimorphism in schizophrenia. Moreover, the results emphasize the importance of including sex as a variable in neurocognitive and neuroimaging studies of schizophrenia.

Keywords: functional magnetic resonance imaging, schizophrenia, sex differences, mental rotation, cognition.

Table des matières

Titre.....	i
Identification du jury.....	ii
Accord des coauteurs des articles.	iii
Résumé.....	v
Abstract.....	viii
Table de matières.....	x
Liste de tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiii
Abréviations	xiv
Remerciements.....	xvi
Introduction.....	1
I. La schizophrénie.....	1
Aspects épidémiologiques.....	2
Du point de vue de l'étiopathogénie.....	3
État et évolution de la schizophrénie.....	5
Traitement.....	8
Pronostic	9
II. Cognition et schizophrénie.....	10
III . Différences de genre et schizophrénie	16
Aspects épidémiologiques.....	17
Âge d'apparition de la maladie.....	17
Risques familiaux.....	18

Antécédents obstétricaux.....	19
Fonctionnement prémorbide.....	20
Symptomatologie.....	20
Évolution/rechutes/hospitalisations.....	21
Réponse aux traitements.....	22
Hormones sexuelles et schizophrénie.....	24
Fonctionnement cognitif.....	25
Structure cérébrale	26
Fonctionnement cérébral.....	27
IV. Hypothèse de travail.....	28
Article 1: <i>The Case for Not Combining Men and Women in Neurocognitive Studies for Schizophrenia</i>	30
Article 2: <i>Reversed normal sexual dimorphism of brain activation during mental rotation in schizophrenia</i>	36
V. Discussion et conclusions	67
VI. Références.....	79

Liste des tableaux

Article 2

Table 1.....64

Table 2a.....65

Table 2b.....66

Liste des figures

Article 1

Figure 133

Article 2

Figure 1.....60

Figure 2.....61

Figure 3.....62

Figure 4.....63

Abréviations :

ACTH	Hormone Adrénocorticotrope
BA	<i>Brodmann's area</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen level dependent</i>
CIHR	<i>Canadian Institute of Health Research</i>
DHEAS	Dehydroepiandrosterone
DS	Déviations standard
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
EEG	Électro-encéphalogramme
EPI	<i>Echo planar imaging</i>
ERP	Potentiels évoqués
FRSQ	Fonds de recherche en santé du Québec
GAT	Test d'habiletés générales
HM	Homme control
HW	Femme control
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MT	Mémoire du travail
NOC	<i>National Occupational Classification</i>

PANSS	<i>Positive and negative syndrome scale</i>
PCA	Pourcentage de réponses correctes
PSA	Échelle de l'ajustement prémorbide
QI	Quotient intellectuel
ROI	<i>Region of interest</i>
RTC	Temps de réaction pour réponses correctes
SCID	Entrevu clinique pour DSM-IV
SPM5	<i>Statistical Parametric Mapping version 5</i>
SVC	<i>Small volume correction</i>
SZ-M	Homme schizophrénique
SZ-W	Femme schizophrénique
TCE	Traumatisme cranéo-encéphalique
TPS	Trouble de personnalité schizotypiques
WAIS-R	<i>Wechsler adult intelligence scale –Revised</i>
3D	Trois dimensions

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à l'ensemble des participants, et notamment aux patients.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à Adrianna Mendrek pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Neuroimagerie du centre de recherche Fernand-Seguin.

Je tiens surtout à te remercier pour ton indéfectible soutien durant ce travail, tes larges connaissances en imagerie cérébrale, et scientifiques en général, qui ont donné corps à mon travail. J'ai vraiment apprécié aussi la liberté dont j'ai pu jouir dans mon travail.

Je voudrais remercier particulièrement Dr. Robert Élie. Merci pour m'avoir apporté plus qu'un savoir scientifique, merci pour votre vision de la vie en général, votre sympathie, et aussi pour votre passion de la recherche.

Ce travail ne serait pas non plus ce qu'il est sans l'investissement du Adham Mancini-Marie. Je tiens avant tout à t'exprimer ma plus grande admiration pour ton énergie, ton professionnalisme, ton empathie et aussi pour tes larges connaissances en imagerie cérébrale qui ont apporte beaucoup à mon travail.

Je voudrais également remercier aussi les autres membres de mon équipe, avec qui j'ai eu plaisir à travailler, pour leur implication scientifique, technique et humaine dans cette expérience. Merci à Melissa Rinaldi, Nadia Lakis et Martine Germain.

Je voudrais remercier particulièrement Juan Keleti, qui m'a soutenu et encouragé durant tout ce temps. Un grand merci à mon bon ami qui a toujours été présente en toutes circonstances.

“La schizophrénie n’est plus le trouble égalitaire que l’on pensait qu’il était ”.

McGrath, 2007

Introduction

I.- La schizophrénie :

La schizophrénie est le trouble mental le plus intimement lié à l'histoire de la psychiatrie. D'Hippocrate à nos jours, la délimitation des troubles schizophréniques a connu d'importantes variations en fonction des connaissances de chaque époque, avant de devenir progressivement une entité clinique à l'étiologie, la clinique, le diagnostique et la thérapeutique.

A partir des observations de Morel, qui l'a dénommée « démence précoce » (Morel, 1861), les médecins ont constaté que la plupart des patients schizophrènes présentaient une altération de la pensée, un comportement erratique et extravagant ainsi qu'une évolution progressive des symptômes aboutissant à un état d'engourdissement, d'incohérence et de lenteur psychomotrice.

Dans les éditions successives de son Traité de psychiatrie (1890-1907), Kraepelin l'a incluse sous le nom de Démence précoce et a identifié comme un trait caractéristiques de cette maladie l'évolution progressive vers un état d'affaiblissement psychique accompagné de graves troubles affectifs.

En 1911, Eugène Bleuler a proposé le nom de schizophrénie pour désigner cette maladie puisque les patients n'étaient pas déments mais présentaient plutôt une altération de leur capacité « associative » modifiant la pensée et altérant l'expression symbolique des processus inconscients.

Au cours de la première moitié du XXe siècle, plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier le substrat biologique en cause dans les troubles schizophréniques. Les

recherches de Wagner Von Jauregg, Ladislav Von Meduna, Egaz Moniz, Ugo Cerletti, et Sakel, entre autres, bien qu'elles n'aient pas permis d'identifier les altérations biologiques responsables des symptômes psychotiques, ont néanmoins ouvert la voie aux premiers traitements biologiques de la schizophrénie et des psychoses affectives.

Sur le plan nosologique, la quatrième édition du manuel diagnostique et statistique (DSM-IV) propose une classification hiérarchique de la schizophrénie en cinq sous-types : paranoïde, désorganisée, catatonique, indifférenciée et résiduelle. Cependant certains patients schizophrènes présentent une symptomatologie variable traduisant, de façon alternative, une schizophrénie paranoïde, une schizophrénie désorganisée ou encore une schizophrénie mixte avec juxtaposition de ces différents symptômes.

Aspects épidémiologiques :

Des études épidémiologiques récentes ont considérablement modifié le concept que la schizophrénie affectait également les deux sexes et que son incidence ne variait pas en fonction des sociétés et des époques. En fait, comme le dit McGrath "la schizophrénie n'est plus le trouble égalitaire que l'on pensait qu'il était".

Même si l'incidence de la schizophrénie à l'échelle mondiale est relativement faible (autour de 15,2 cas pour 100 000 habitants par an), elle n'en demeure pas moins l'une des conditions qui contribuent le plus à la charge globale des maladies.

Le risque morbide au cours de la vie a été estimé par Saha et ses collaborateurs à un taux moyen de 7,2 pour 1000, similaire à celui d'autres auteurs; celui de la prévalence ponctuelle à 4,6 pour 1000 (avec une variation de 1,9 à 10,0 soit un ordre de grandeur de 1 à 5) et celui de la prévalence à vie à 4,0 avec une variation de 1,6 à 12,1 pour 1000. . Ces

taux correspondent à peu près à ceux avancés par les organismes internationaux, soit environ de 4 pour 1000.

McGrath et ses collaborateurs ont identifié d'autres faits intéressants. Les hommes sont plus à risque de développer une schizophrénie (raison de risque homme:femme = 1,4). Les émigrés, par comparaison aux natifs, présentent, étonnamment un risque plus élevé (raison de risque = 4,6). Les citadins, selon Pedersen & Mortensen semblent plus à risque que les résidents de milieux mixtes ou ruraux (les taux n'ont pas été calculés avec précision car peu d'études se sont adressées aux secteurs ruraux. Toutefois, les différences observées sont statistiquement significatives.

Ces études épidémiologiques indiquent que la schizophrénie, loin d'être une condition indépendante du milieu, est en réalité associée à une série de facteurs sociaux et physiques. Goldner a par exemple calculé que sa prévalence mondiale était de 0,55%, et révélé qu'elle variait de manière significative (dans une proportion de 1 à 18) entre pays et régions, contrairement à l'idée généralisée selon laquelle elle présenterait un taux similaire indépendamment des lieux et des époques. D'autres études suggèrent que le risque est plus élevé dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.

Du point de vue de l'étiopathogénie :

La schizophrénie est un syndrome hétérogène qui renvoie à un vaste éventail de domaines cognitifs, émotionnels et comportementaux (DSM-IV-TR, 2000). Si l'on ne comprend pas encore clairement les mécanismes étiologiques et physiopathologiques du trouble, certaines hypothèses ont toutefois été avancées, notamment celle qui postule que la schizophrénie est le produit d'une altération cérébrale primaire, due à un défaut structurel qui apparaît au début de la vie. Ce défaut interagit le développement du système nerveux

central et produit certaines déficiences qui, conjuguées à d'autres facteurs précipitants tels que le stress, par exemple, se traduisent par des symptômes observables à l'adolescence et à l'âge adulte. Ces déficiences développementales incluent la différenciation et la migration de précurseurs neuronaux, la prolifération de dendrites et d'axones, la mort cellulaire programmée (apoptose) et l'élagage synaptique.

Certains indices permettent toutefois d'envisager l'existence d'un processus neurodégénératif associé à l'apparition de la schizophrénie. En effet, certains chercheurs pensent que le défaut biologique sous-jacent à la schizophrénie est un processus neurodégénératif entraînant des altérations de la croissance et la réparation cellulaires. Cette hypothèse est basée sur la dilatation progressive des ventricules latéraux avec perte du volume cortical, la progression des symptômes, en particulier des symptômes négatifs, l'exacerbation des symptômes et/ou des rechutes lors de situations stressantes, les anomalies membranaires induites par: (a) un stress oxydatif, (b) une diminution des phosphomonoestérases et des précurseurs des phospholipides et (c) une augmentation des phosphodiesterases et des produits de la rupture des phospholipides de membrane. Certains auteurs affirment que l'absence de gliose dans le cortex des patients schizophrènes n'est pas incompatible avec un processus neurodégénératif, car il y aurait une perte neuronale par apoptose.

Les éléments que nous venons de mentionner tendent à confirmer le lien entre la schizophrénie et la neurodégénérescence, sans toutefois écarter l'hypothèse du neurodéveloppement, car ces deux processus ne sont pas incompatibles, si l'on tient en compte que la maturation et le développement cérébral se prolongent jusqu'à l'âge adulte. Certains chercheurs ont d'ailleurs avancé une hypothèse combinant les deux et considérant

qu'un neurodéveloppement aberrant peut entraîner une désorganisation et des altérations dans les connexions entre les neurones avec une susceptibilité consécutive à des processus dégénératifs. Cette intégration est cohérente avec d'autres phénomènes observés dans la schizophrénie tels que les altérations de la fonction des systèmes neurotransmetteurs, les déficiences neurocognitives et la possible implication de la neuroglie.

État et évolution de la schizophrénie :

C'est avec Kraepelin (1893) et Bleuler (1911) qu'est née la controverse -toujours d'actualité- entre état et évolution. Il est impossible de définir une symptomatologie et une évolution unitaires dans la schizophrénie telle que nous la comprenons aujourd'hui, mais on observe rarement d'instabilité diagnostique lorsque l'on utilise les critères de Schneider et Bleuler selon une perspective transversale et longitudinale. Il existe bien entendu des signes cliniques mixtes, atypiques marginaux, schizo-affectifs, des transitions entre les états schizoïdes et schizotypiques... mais peut-on vraiment parler de schizophrénie dans ces cas là?

Il faut aborder la schizophrénie non seulement à partir de l'analyse phénoménologique des signes cliniques de l'état, mais aussi dans son évolution, qui n'est pas toujours catastrophique.

La schizophrénie débute de façon très variable. Elle peut se présenter de manière brusque ou insidieuse, typique ou atypique. Elle évolue aussi de façon très variable. Elle peut être progressive, récurrente avec ou sans altération résiduelle.

Malgré leur grande hétérogénéité, les modèles évolutifs de la schizophrénie ne sont toutefois pas illimités. Les premières classifications [Bleuler (1911), Ciompi & Muller (1976), Huber et al. (1979)] étaient davantage basées sur l'observation empirique que sur

un modèle statistique et elles regroupaient dans des catégories uniques le type de début, les aspects longitudinaux et l'état final. Les modèles statistiques actuels, basés sur l'évolution de la schizophrénie, s'avèrent plus complexes et ne sont pas toujours d'utilisation facile en pratique clinique.

L'évolution de la schizophrénie est habituellement lente et se présente soit par récurrence sporadique (par à-coups), soit sous la forme d'un processus évolutif. Suite au premier épisode, on peut observer des intervalles asymptomatiques mais les rémissions sont très rarement complètes. Au cours de son évolution, indépendamment de ses caractéristiques symptomatiques initiales, la schizophrénie peut être, en regard des symptômes dominants, subdivisée en quatre entités syndromiques : la forme paranoïde, la forme catatonique, la forme simple et la forme hébéphrénique. La dimension paranoïde est généralement centrée sur la pensée, la dimension catatonique sur la volonté et la psychomotilité, la dimension hébéphrénique sur l'affectivité et la dimension simple sur les comportements et les détériorations. Janzarik a observé des symptômes paranoïdes, plus ou moins épisodiques dans toutes les formes de schizophrénies, ce qui ne signifie pas pour autant que la dimension paranoïde constitue un élément pathognomonique de la schizophrénie. Par ailleurs, le mode d'apparition de la schizophrénie semble différer entre les quatre entités syndromiques. Les formes simple et hébéphrénique débute le plus souvent de manière insidieuse. La forme catatonique, habituellement, se manifeste de manière brusque et la forme paranoïde de manière non spécifique, à savoir soit brusquement soit lentement.

L'évolution de la schizophrénie est dans 60% des cas cyclique, dans 30% des cas progressive sans périodes de rémission évidentes (généralement chez le jeune et dans les

formes hébéphrénique ou simple), et dans 10% de cas incertaine. L'intervalle asymptomatique, généralement de 25 mois environ entre le premier et le second épisode, diminue par la suite progressivement pour les cycles ultérieurs.

Le pronostic à court terme, lors d'un suivi d'une durée de deux ans, a été évalué par Sartorius & Jablensky (1976). Ces chercheurs ont observé que 27% des patients se sont totalement remis de la maladie, 12% ont connu une rémission complète mais avec au moins une rechute, 17% ont connu une rémission partielle sans rechute et 18 % ont présenté un tableau clinique psychotique avec des symptômes positifs et négatifs de manière permanente.

Comme nous l'avons vu, la schizophrénie présente un pronostic variable et plusieurs modèles évolutifs. De très nombreuses variables ont été étudiées afin de dégager les éléments prédictifs potentiels de l'évolution et du pronostic de la schizophrénie. Les symptômes et les premiers signes cliniques de la maladie n'ont certes pas une grande valeur prédictive sur le modèle évolutif, mais le type de début, le temps de latence avant le diagnostic et le traitement, la consommation comorbide de substances toxiques, ainsi que certaines variables d'adaptation prémorbide, l'état civil ou encore la qualité du soutien social permettent néanmoins d'émettre un pronostic approximatif à court et moyen terme.

Les signes cliniques peuvent se manifester avec une symptomatologie non spécifique, très variable, allant de l'objectivation d'un comportement nettement altéré à de subtiles nuances de bizarrerie comportementale difficilement distinguable de la « normale ». Le tableau clinique peut également se manifester par des symptômes rappelant des états dépressifs, anxieux, hystérisiformes, hypocondriaques; il peut se présenter avec des signes d'indifférence au milieu, de renfermement, d'exagération de conduites préalables

étranges, de discordances mimiques, de perte du sens productif, d'excentricité et d'apragmatisme, de dépersonnalisation et de déréalisation .

L'évolution longitudinale de la schizophrénie peut être envisagée comme un processus dynamique avec de multiples facteurs déterminants et convergents de nature biologique, psychologique et sociale. Il existe un très grand nombre de paramètres qui contribuent à cette évolution, indépendamment de la présence ou de l'absence relative des symptômes typiques: l'évolution peut être analysée en termes d'emploi, d'éducation, d'adaptation sociale....

La schizophrénie est un processus et non pas un état statique, elle évolue selon une histoire naturelle chez chaque patient. L'un des principaux mérites d'Andreasen, lorsqu'elle défend l'existence de dimensions symptomatologiques, est d'étudier les différents sous-types de schizophrénie et leurs possibles corrélats biologiques. Les efforts préalables réalisés dans ce sens ont conduit à des classifications dichotomiques (positif-négatif) ou trichotomiques (positif-négatif- désorganisé) de la schizophrénie, probablement trop simples pour constituer un modèle théorique utile de cette maladie. Des recherches plus actuelles postulent que la psychopathologie de la schizophrénie peut s'organiser en structures de trois, quatre ou cinq dimensions symptomatiques, qui ont été utilisées par les chercheurs –et non par les médecins- pour classifier les patients et les schizophrénies en sous-groupes.

Traitement :

Bien qu'il n'existe aucun traitement permettant de guérir la schizophrénie, il est tout de même possible de la contrôler dans une certaine mesure et de parvenir à des niveaux de rémission compatibles avec n'importe quelle activité sociale, même si cette question reste

quelque peu controversée. Certains critères de rémission ont récemment été proposés suggérant qu'il est possible de guérir la schizophrénie. Les antipsychotiques constituent la première ligne de traitement, mais ils n'apportent qu'une amélioration symptomatique, et il n'a pas été démontré de manière consistante qu'ils modifient substantiellement les bases neurobiologique et cognitive du trouble. Il faut considérer le traitement de la schizophrénie comme un ensemble intégral, à savoir qu'il ne doit pas être exclusivement pharmacologique, exclusivement psychologique ou exclusivement social, mais plutôt constituer une combinaison équilibrée de toutes ces approches, chacune ayant son objectif. La schizophrénie est une condition complexe, chaque patient est différent, et le traitement doit prendre en compte cette réalité. L'hospitalisation est indiquée dans les cas de symptomatologie multiple et de troubles comportementaux susceptibles de mettre en danger le patient lui-même ou son entourage tels que les tendances suicidaires, l'agitation, l'agressivité ou la stupeur catatonique. Toutefois on estime aujourd'hui que l'hospitalisation doit être la plus courte possible, uniquement le temps d'obtenir une compensation comportementale et d'entamer un traitement pharmacologique (ou son ajustement) et psychologique.

La tendance actuelle consiste à réinsérer le plus rapidement possible le patient dans son milieu social, ou dans des institutions de soins ouverts, telles que des foyers et ateliers protégés ou des hôpitaux de jour.

Pronostic :

Le pronostic dépend également d'autres facteurs. Une phase initiale aiguë avec des symptômes positifs offre un meilleur pronostic qu'un début insidieux avec des symptômes plus déstructurants. Par ailleurs, les femmes ont un meilleur pronostic que les hommes, à

condition que le début du trouble ait eu lieu après la ménarche, probablement grâce à un effet protecteur des œstrogènes. Le fonctionnement prémorbide pourrait également avoir des effets sur le pronostic. Une étude réalisée en Suède a estimée l'espérance de vie des schizophrènes entre 80% et 85% de celle de la population générale, étant un peu plus élevée chez les femmes. Selon cette même étude, le diagnostic de schizophrénie permet une espérance de vie plus longue que celle associée à des troubles de la personnalité, à l'abus de substance, aux infarctus du myocarde ou à des maladies cérébrovasculaires.

La schizophrénie implique un fort taux de suicide. Certaines études ont en effet observé jusqu'à 30% de tentatives de suicides -dont 10% de suicides « réussis »- chez les patients diagnostiqués schizophrènes.

II. Cognition et schizophrénie :

Il y a longtemps que des auteurs tels que Masselon (1902) ou Bleuler (1911), ont indiqué que les patients atteints de schizophrénie présentent des troubles cognitifs. Ce n'est toutefois que récemment que ces altérations ont été clairement définies et quantifiées. Il a en effet été établi que les déficits cognitifs de la schizophrénie constituent l'un des facteurs qui déterminent le niveau d'invalidité des patients sans doute davantage même que les symptômes positifs et négatifs propres à la maladie. Bien que l'on dispose de peu d'informations sur leur prévalence, ces altérations semblent néanmoins être assez fréquentes. Dans une étude portant sur 171 patients schizophrènes ayant montré un bon fonctionnement au sein de leur communauté, seuls 27% d'entre eux ont réalisé une performance normale aux tâches neurologiques administrées, comparativement à 95% des 63 contrôles normaux. À l'autre extrême, dans les cas les plus sévères de la maladie, sur un échantillon de 308 patients schizophrènes âgés de plus de 65 ans et hospitalisés à long

terme, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) moyen a été de 14,5/30 points (moins de 17 points c'est considéré un déficit cognitive sévère); au sein de ce même échantillon, 57% des patients répondaient aux critères *DSM-III-R* pour le diagnostic de démence. Une méta-analyse a par ailleurs révélé que les parents de patients schizophrènes présentaient également ces troubles cognitifs, notamment de mémoire verbale et des fonctions exécutives, ce qui suggère l'existence d'une base génétique liée à de tels déficits .

Les troubles cognitifs de la schizophrénie ne semblent pas résulter des symptômes de la maladie. On n'a pas observé de corrélation entre la sévérité des hallucinations ou des délires et la sévérité des déficits cognitifs. De fait, ces derniers sont souvent détectés avant le début de la psychose, ou sont déjà sévères durant le premier épisode de la maladie.

Les troubles de déficit d'attention et de la mémoire de travail apparaissent avant le début de la psychose et restent stables après sa résolution, ce qui suggère qu'ils sont indépendants des symptômes positifs.

Par ailleurs, les altérations cognitives ne semblent pas être causées par les symptômes négatifs de la maladie. Ces deux aspects semblent plutôt être liés de manière complexe : les altérations cognitives sont souvent associées à une pauvreté du langage et à une fonction sociale et occupationnelle dévalorisée, et plus rarement avec un abattement d'ordre affectif. Chez des patients retournant au sein de la communauté après une très longue hospitalisation, les symptômes négatifs sont restés les mêmes ou se sont améliorés, tandis que les troubles cognitifs sont restés les mêmes ou ont empiré. Cette trajectoire divergente suggère que les anomalies cognitives et les symptômes négatifs sont des aspects relativement indépendants de la maladie. Les conclusions d'une autre étude de suivi après un premier épisode de schizophrénie vont dans le même sens.

Une autre hypothèse est possible, à savoir que les anomalies cognitives de la schizophrénie soient un effet indésirable des antipsychotiques. Toutefois, le fait que des troubles cognitifs aient été observés chez de jeunes patients avant qu'ils n'aient été traités avec des antipsychotiques semble infirmer cette hypothèse. De plus, les antipsychotiques conventionnels ont un effet positif, certes modéré, dans de multiples domaines cognitifs (tels que l'attention), même s'ils ont tendance à détériorer l'habileté motrice. Enfin, ces troubles cognitifs avaient été observés chez les patients schizophrènes plusieurs décennies avant l'introduction des traitements antipsychotiques.

On peut mesurer la sévérité de ces altérations au fait que les patients schizophrènes, en tant que groupe, présentent une performance globale aux tâches neuropsychologiques inférieure à celle des patients ayant subi des traumatismes cranio-encéphaliques (TCE). Ils ont une mémoire et capacité conceptuelle moins bonnes que celles des patients atteints d'épilepsie focale de type frontal ou temporel, et un niveau de mémoire inférieur à celui des patients alcooliques chroniques. Une autre manière de mesurer la sévérité de ces altérations cognitives consiste à quantifier la performance des patients schizophrènes en termes d'écart-type (standard deviation : DS) par comparaison à la performance moyenne des individus normaux, d'âge et de niveau d'éducation comparables. De ce point de vue, les habiletés perceptives de base, la mémoire de reconnaissance et la capacité à nommer des figures sont légèrement altérées (0,5 à 1,0 DS en dessous de la moyenne normale). La capacité de concentration, la mémoire de récupération, les habiletés visuo-motrices et la mémoire de travail sont modérément atteintes (1 à 2 DS en dessous de la moyenne). Enfin, la mémoire déclarative verbale, les fonctions exécutives, la fonction de vigilance, la rapidité motrice et la fluidité verbales sont toutes sévèrement atteintes (plus de 2 DS en

dessous de la moyenne). La fonction mnésique est particulièrement touchée chez les patients schizophrènes, avec une détérioration sévère de la mémoire déclarative verbale et spatiale ainsi que de la mémoire épisodique, qui présentent toutes un niveau de détérioration situé entre 2 et 3 écart-types par rapport aux valeurs normales. Ces altérations de la mémoire sont corrélées à la chronicité de la maladie et à la résistance au traitement. On observe également un déficit sévère de la mémoire sémantique qui est manifeste lors des épreuves de « priming » sémantique et de fluence verbale ainsi que dans des tâches d'associations de mots. Toutefois, la capacité de rétention des informations acquises longtemps auparavant reste indemne ce qui justifie une performance normale à l'échelle verbale de *WAIS* et aux épreuves évaluant le fonctionnement intellectuel prémorbide.

Les conséquences cliniques des altérations de la mémoire sont nombreuses : les patients oublient de prendre leurs médicaments, ils oublient les directives du médecin et/ou la date de leurs examens médicaux. Leur capacité à fonctionner de manière indépendante au sein de la communauté est compromise. Ils peuvent, par exemple, oublier ce qu'ils voulaient acheter au supermarché ou une conversation récente avec un parent ou un ami. Par voie de conséquence, ces troubles de la mémoire représentent un obstacle supplémentaire au processus de réhabilitation des patients concernés.

L'attention est un concept multidimensionnel englobant les processus de détection des stimuli, la capacité d'y répondre sélectivement, et la capacité de maintenir l'attention durant une période prolongée lors de stimulation de basse fréquence. Les paradigmes utilisés pour cette étude comprennent les tâches de performance continue, ainsi qu'un certain nombre de méthodes psychophysologiques. Il a ainsi été établi que les anomalies de l'attention chez les schizophrènes existent avant, pendant et après les épisodes

psychotiques. Les déficits d'attention persistent même si le traitement antipsychotique tend à les atténuer. De façon similaire, l'étude des troubles de déficit d'attention chez les enfants de personnes atteintes de schizophrénie a démontré que ceux dont l'attention est anormale présentent un risque significativement plus élevé de devenir eux-mêmes schizophrènes que ceux qui ne présentent pas ces anomalies de l'attention.

Le concept de fonctions exécutives est complexe. Il est lié aux concepts de mémoire de travail, d'exécutif central et de système superviseur de l'attention. A savoir si les fonctions exécutives sont unitaires ou hétérogènes et si leur corrélat anatomique correspond exclusivement aux lobes frontaux reste controversé. Il existe de nombreuses épreuves visant à évaluer leurs différents aspects (l'épreuve des cartes de *Wisconsin*, l'épreuve de *Stroop*, le *Trail Making test*). Les patients dont les fonctions exécutives sont déficitaires peuvent montrer une performance normale dans les tâches cognitives structurées et ne laisser apparaître leur déficit que dans des situations requérant la capacité d'organisation et de maîtrise de leur propre comportement.

Les patients schizophrènes présentent plusieurs anomalies de leurs fonctions exécutives. Même ceux dont le coefficient intellectuel et la fonction de mémoire sont normaux présentent une faible performance aux tâches de *Wisconsin* ainsi qu'à d'autres épreuves d'une plus grande validité « écologique ». Durant le premier épisode de schizophrénie, les patients montrent des déficits exécutifs spécifiques, concernant notamment la planification du comportement et de la mémoire de travail spatiale, mais ils ne présentent pas ces déficits aux épreuves qui impliquent de changer de « set » mental (comme dans l'épreuve des cartes de *Wisconsin*).

Cette dernière anomalie, qui suggère une détérioration de la pensée abstraite, apparaît plus fréquemment lors des étapes ultérieures de la maladie. Ces différences dans le type d'anomalie exécutive au cours de l'évolution de la maladie peuvent s'avérer importantes pour la planification des stratégies de réhabilitation. Il est par exemple possible que les processus pathologiques puissent être plus facilement enrayés par des interventions pharmacologiques ou psychologiques survenant dès le début de la maladie. D'un point de vue clinique, on a suggéré que les anomalies des fonctions exécutives pouvaient être associées à une conscience faible ou réduite de la maladie. Toutefois, certaines études ne corroborent pas cette association. Toutefois, dans une autre étude, cette association est observée en présence des symptômes négatifs et non des symptômes positifs. Une autre étude a signalé, chez les patients schizophrènes, une association entre le manque de conscience de la maladie et le déficit des fonctions exécutives. Cette association n'est point spécifique puisque ce manque de conscience de la maladie était aussi associé à un faible niveau de fonctionnement mnésique et intellectuel. Le panorama est plus prometteur concernant les corrélats cognitifs des troubles formels de la pensée, un groupe de symptômes qui, chez les patients, interfèrent avec la communication. Plus spécifiquement, les troubles formels de la pensée semblent découler d'un déficit dans les fonctions exécutives de l'édition du discours (fonctions permettant d'éliminer le matériel verbal fortement suggéré par le contexte sémantique mais inapproprié par rapport au sujet en question) et de la planification du comportement sur une période de plusieurs minutes. Enfin, les troubles des fonctions exécutives sont associées au syndrome de déficit, c'est-à-dire aux symptômes négatifs et aux déficits sociaux et affectifs qui ne sont pas liés à la présence de symptômes positifs.

Les atteintes de la mémoire du travail (MT) dans la schizophrénie, constituent un fait bien établi. Certains auteurs considèrent cette altération comme centrale dans la pathologie, dans la mesure où elle est très fortement associée aux altérations du fonctionnement cognitif général chez les patients schizophrènes. L'origine de cette altération reste encore inconnue. Certains chercheurs ont recherché une altération spécifique relevant de la nature de l'information (verbale, visuelle et spatiale). D'autres chercheurs ont plutôt recherché une altération dans la nature du processus (encodage, maintien, manipulation, etc.)

A l'aide d'une méta-analyse, Lee & Park (2005) ont étayé l'existence de déficits pour les informations verbales et spatiales. Le déficit spatial semble quelque peu plus important et est très largement documenté dans la littérature. Ce déficit ne semble pas lié au traitement. Il est intéressant de signaler la présence de déficits de mémoire spatiale chez les parents sains de patients schizophrènes et chez les jumeaux sains de ces derniers. Cependant, la nature même du déficit spatial reste actuellement indéterminée.

Les altérations des capacités visuospatiales (perception spatiale, rotation mentale et visualisation spatiale) ont été rapportées étant les plus fréquentes chez les patients schizophrènes. La rotation mentale représente la capacité d'imaginer la rotation d'un objet dans l'espace, et requiert une compétence cognitive complexe utilisant différentes fonctions neuropsychologiques telles que la perception de forme, le raisonnement spatial et la résolution des problèmes.

III. Différences sexuelles en schizophrénie :

Les recherches sur les différences entre les sexes chez les patients atteints de schizophrénie ont fait l'objet d'un intérêt croissant au cours des dernières décennies.

Étudier la nature et la portée de ces différences peut, en effet, aider à mieux comprendre la maladie et à en améliorer les approches thérapeutiques.

En regard de l'abondance des publications dans ce domaine et de leur diversité thématique importante, ce mémoire ne présente qu'un résumé des principaux apports scientifiques sur les différences fonctionnelles, neuro-anatomique, familiales et cliniques entre les hommes et les femmes souffrant de schizophrénie.

Aspects épidémiologiques :

Certaines études indiquent une incidence des cas de schizophrénie plus élevée chez les hommes que chez les femmes : Ninuallain et collègues (1987) ont observé un quotient de 1,5; Nicole et collègues (1992), ont trouvé un quotient de 2,5 et Sartorius et collaborateurs (1986) un quotient homme/femme se situant entre 1,22 et 1,8.

Toutefois, d'autres études n'ont pas signalé de différences entre les deux sexes quant à l'incidence de la schizophrénie.

Les études de prévalence, par comparaison aux études d'incidence, indiquent généralement à un quotient homme/femme moins élevé. Les résultats d'une étude épidémiologique familiale réalisée en Irlande par Kendler, , la « *Roscommon Family Study* », font ressortir une prévalence plus élevée au cours de la vie chez les hommes que chez les femmes.

Le taux de suicide des schizophrènes diffère selon le sexe. Avant l'âge de soixante ans, le risque suicidaire est toujours plus élevé chez l'homme; par la suite on observe un plus grand nombre de suicides chez les femmes.

Âge d'apparition de la maladie :

L'âge d'apparition de la schizophrénie en regard du sexe représente une des différences les plus fréquemment signalées. De nombreuses études signalent un début de maladie plus précoce chez les hommes, quels que soient les critères diagnostiques (stricts ou flexibles) utilisés ou les différentes cultures.

L'intervalle d'âge pour l'apparition de la maladie varie généralement entre 15 et 25 ans pour les hommes, avec un pic à vingt ans, et entre 15 à 30 ans chez les femmes, avec un premier pic à vingt cinq ans, et un deuxième additionnel entre 45 et 49 ans . Le risque d'un début tardif pour l'apparition d'une schizophrénie est 2 à 3 plus élevé chez la femme. Certaines études définissent le début de la maladie par la date de la première hospitalisation. Ces dernières signalent également une précocité de la maladie, soit environ 4 à 5 ans en moyenne, chez l'homme.

Bien que l'on puisse mentionner quelques études où cette différence n'a pas été observée, par exemple celle de Salokangas (1983), il est généralement accepté que l'apparition de la maladie survient plus tardivement chez les femmes, puisque la plupart des études, indépendamment des méthodologies variables, confirment cette différence.

Risques familiaux :

Différents auteurs soulignent que le risque de développer une schizophrénie est significativement plus élevé dans les familles de femmes schizophrènes, avec un pourcentage de 5.2%, par comparaison à seulement 2.2% pour les parents d'hommes schizophrènes. Ces auteurs précisent toutefois que lorsque l'on inclut dans les analyses l'ensemble du spectre des troubles schizophréniques, les différences entre les sexes sont moins marquées. On observe chez les parents d'hommes schizophrènes un risque plus élevé de développer des troubles de la personnalité schizotypiques, tandis que les parents de

femmes schizophrènes tendent à développer des formes plus sévères du spectre (schizophrénie, troubles schizophréniformes et schizoaffectifs). Kendler et Walsh (1995) ont toutefois obtenu des résultats discordants. Ces auteurs ont étudié les risques familiaux sur la base d'un échantillon -obtenu à partir du « *Roscommon Family Study* »- de 354 parents proches de patients schizophrènes qu'ils ont interrogés personnellement, et ils n'ont pas observé de différences de sexe en ce qui concerne les risques familiaux de schizophrénie.

Antécédents obstétricaux :

Les résultats des travaux ayant évalué les différences entre les sexes de patients schizophrènes dont les antécédents à la naissance rapportent des antécédents de complications obstétricales ne sont pas concluants.

Certaines études ont observé un plus grand nombre de complications obstétricales chez les hommes. Cependant, d'autres travaux n'ont constaté aucune différence entre les sexes, enfin d'autres encore décelaient au contraire davantage de complications obstétricales chez les femmes. Les complications obstétricales semblent être associées à un début plus précoce et une évolution plus sévère de la maladie. Gureje et Badimele (1998) ont pour leur part constaté que les femmes ayant développé la maladie précocement avaient, à leur naissance, subi un plus grand nombre de complications obstétricales que celles dont le début de la maladie avaient été plus tardives. Chez les hommes la fréquence des complications obstétricales était similaire, indépendamment de l'âge du début de la maladie.

L'association entre la schizophrénie et l'exposition au virus de l'influenza durant le deuxième trimestre de gestation n'a pas été une hypothèse clairement étayée. Certaines

études rapporté une relation plus marquée chez la femme tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence des différences entre les sexes.

Fonctionnement prémorbide :

Les schizophrènes de sexe masculin présentent généralement un fonctionnement prémorbide plus pauvre que ceux de sexe féminins et ce dans différents domaines. En effet, plusieurs études, utilisant des échelles telles que celle de l'ajustement prémorbide (PSA) ou d'autres échelles de fonctionnement social, ont rapporté un fonctionnement prémorbide plus pauvre chez le schizophrène de sexe masculin par comparaison au schizophrène de sexe féminins .

Par comparaison au fonctionnement pré morbide de la femme schizophrène, celui de l'homme schizophrène est plus pauvre sur les plans interpersonnel, scolaire et professionnel (changements fréquents de collègues et d'emplois) et s'accompagne d'un niveau d'énergie plus bas. Une étude a montré que les femmes schizophrènes avaient deux fois plus de chances de se marier que les hommes schizophrènes avant leur première hospitalisation. Crow et ses collaborateurs ont observé que certaines difficultés scolaires, notamment les problèmes d'expression et de lecture, ont été plus marquées chez des personnes pré-schizophrènes. A cet égard, les garçons obtiennent de moins bons scores aux tests d'habiletés générales (GAT) et présentent des déficits plus importants dans les tâches verbales et non verbales par comparaison aux filles. Aylward et ses collaborateurs , lors d'une révision d'études de QI (Quotient intellectuel), ont constaté que les déficits pré morbides, en termes de QI, étaient en cas de schizophrénie plus sévères et prévalents chez les hommes que chez les femmes.

Symptomatologie :

Les différences entre les sexes dans la symptomatologie de la schizophrénie ont fait l'objet de plusieurs études. L'irritabilité, la préoccupation et la fatigue seraient plus fréquentes chez les femmes, mais l'abus d'alcool et l'isolement social seraient plus fréquents chez les hommes. Par ailleurs, comparativement aux hommes, les femmes présenteraient davantage de symptômes de premier rang de Schneider, et plus particulièrement des hallucinations auditives.

Le fait que les symptômes affectifs soient plus fréquents chez les femmes schizophrènes n'est pas banal puisque la sévérité de ces symptômes peut, en regard des critères diagnostiques (DSM-IV-R) pour la schizophrénie, occasionner un biais de sélection de ces sujets par exclusion des femmes dont la symptomatologie affective est importante. Ce biais de type « sujet » donne lieu à des études dont la validité limite ou nulle.

D'une manière générale, on observe une prédominance des symptômes négatifs (affect émoussé, retrait émotif, interaction pauvre, retrait social, difficulté dans la pensée abstraite, manque de spontanéité et d'aisance dans la conversation et pensée stéréotypée) chez les hommes. Ces symptômes négatifs de la schizophrénie pourrait, selon une étude, être deux fois plus sévères chez les hommes et ce en absence de différences dans la sévérité des symptômes positifs (idées délirantes, désorganisation conceptuelle, hallucinations, agitation, idées de grandeur, méfiance et hostilité). Il importe de souligner, toutefois, que certaines études n'ont pas été en mesure de détecter des différences symptomatiques significative entre les sexes, que ce soit sur un plan global ou sur des paramètres focalisés .

Évolution/rechutes/hospitalisations :

Les découvertes empiriques, en accord avec les premières observations de Kraepelin suggèrent que les femmes schizophrènes présentent un développement plus bénin

de la maladie, une meilleure évolution globale et un moins grand nombre d'hospitalisations.

Nombreuses sont les études soulignant cette évolution plus favorable chez les femmes

En tenant compte du fait que l'âge d'apparition de la maladie est l'un des prédicteurs les plus fiables de l'évolution de la schizophrénie, il semble logique que l'évolution plus défavorable chez les hommes soit étroitement liée à cette différence. Comme le souligne Seeman (1998), deux facteurs clairement associés à la chronicité de la schizophrénie, à savoir l'âge d'apparition de cette dernière et sa susceptibilité de réponse aux neuroleptiques, diffèrent significativement entre les deux sexes.

Dans son étude longitudinale et prospective d'une durée de huit ans suivant la première hospitalisation de patients schizophrènes, Salokangas (1983), observe que les patients de sexe masculin sont plus fréquemment réhospitalisés et que la durée de leur hospitalisation excède celle des patients de sexe féminin. Ses observations concordent avec celles de Test et collègues (1990), dans leur étude prospective d'une durée de deux ans pour évaluer, chez les jeunes patients, l'évolution de leur schizophrénie.

Comme le signalent Hambrecht et ses collaborateurs (1992), la prévalence "*d'acting out*" et de conduites sociales inadaptées est plus élevée chez les hommes et ces comportements pourraient également expliquer un nombre plus élevé d'hospitalisations.

Réponse aux traitements :

Certaines études semblent indiquer que l'on trouve une proportion significativement plus élevée de femmes parmi les patients qui répondent de manière satisfaisante aux neuroleptiques. Il semble également que les femmes requièrent des doses plus faibles de neuroleptiques pour le contrôle des symptômes aigus et pour le traitement de maintien qui

visé à prévenir les rechutes. Ces mêmes études signalent aussi que les femmes, après la quarantaine, peuvent nécessiter des doses de maintien plus élevées que les hommes.

Certains auteurs suggèrent que la différence de réponse thérapeutique peut s'expliquer, du moins partiellement, par une meilleure compliance de la femme à son traitement. Une autre explication plausible et non exclusive des différences entre les deux sexes, et qui pourrait justifier la susceptibilité amoindrie des femmes ménopausées serait la variabilité physiologique des niveaux oestrogéniques.

Les études réalisées avec des antipsychotiques atypiques sont peu nombreuses, mais il semble que les différences de sexe y soient moins marquées. Ainsi, le traitement à la clozapine n'entraîne pas, entre les sexes, des réponses significativement différentes. Toutefois, quelque soit la durée de la schizophrénie, les hommes ont une réponse moins importante à l'olanzapine et chez la femme, la réponse thérapeutique à l'halopéridol et à l'olanzapine est supérieure avant la ménopause. Enfin, la réponse clinique des patients à la rispéridone ne semble pas différer entre les sexes.

La plupart des études s'accordent sur le fait que les symptômes extrapyramidaux secondaires au traitement à base de neuroleptiques y compris la dyskinésie tardive s'observent plus fréquemment chez la femme.

De façon similaire, la femme est plus à risque, lors d'un traitement à la clozapine, de développer de l'agranulocytose et de l'œsinoophilie. L'élévation de la prolactine, induite par les neuroleptiques typiques et la rispéridone, est également plus fréquente chez la femme, entraînant un risque accru de galactorrhée, d'aménorrhée et de dysfonction sexuelle.

Hormones sexuelles et schizophrénie :

En plus de leur fonction dans le développement et la différenciation sexuelle, les stéroïdes gonadiques, particulièrement l'œstrogène, ont été impliqués dans la régulation des fonctions cognitives et affectives. Des récepteurs œstrogéniques ont été trouvés dans le cortex, le système limbique, l'hypothalamus et l'hypophyse et ces récepteurs affectent les systèmes majeurs de neurotransmetteurs, notamment la dopamine, la sérotonine et l'acétylcholine . De nombreuses études cliniques, épidémiologiques et neurochimiques suggèrent un rôle protecteur de l'œstrogène dans la schizophrénie. Des rapports cliniques ont relevé une corrélation négative entre les concentrations d'œstrogène dans le plasma et l'intensité des symptômes psychotiques. Au cours de la grossesse, chez les femmes schizophrènes, lorsque les niveaux d'œstrogène sont élevés, peu de rechutes ont été observées. Par contre, on observe une exacerbation des symptômes psychotiques en post-partum, lorsque les niveaux d'œstrogène baissent.

De façon similaire, la sévérité des symptômes psychotiques fluctue au cours du cycle menstruel. On observe une détérioration clinique pendant la phase folliculaire où le niveau d'œstrogène est faible et une amélioration symptomatique pendant la phase lutéinique alors que le niveau d'œstrogène est élevé.

Certaines études ont mis en évidence, dans les deux sexes, des niveaux d'œstrogène faibles chez les sujets schizophrènes, et cette diminution a été considérée comme un effet secondaire des antipsychotiques. Des études plus récentes indiquent toutefois que l'hypo-œstrogénisme chez la femme schizophrène ne serait pas une conséquence du traitement aux antipsychotiques.

La testostérone, au même titre que l'œstrogène mais de manière moins étendue, possède également des récepteurs dans le système nerveux central, essentiellement au

niveau de l'hippocampe, des amygdales et du cortex préfrontal. Cette neuro-hormone semble impliquée dans la modulation de l'affection, de la cognition et aussi dans la pathophysiologie de la schizophrénie. Un certain nombre d'études ont observé une corrélation négative entre les niveaux plasmatiques de testostérone et la sévérité des symptômes négatifs chez les schizophrènes de sexe masculin.

Fonctionnement cognitif :

Les données disponibles dans ce domaine sont peu consistantes, certains auteurs suggérant que différents biais méthodologiques, notamment lors de la sélection des sujets, peuvent invalider les résultats de plusieurs études. Ainsi et collaborateurs font remarquer que les différences de fonctionnement cognitif observées pourraient s'expliquer sur la base des différences entre les sexes quant à l'âge de l'apparition de la schizophrénie et la sévérité de cette dernière. De fait, lorsque la sélection des sujets permet de contrôler ces variables, aucune différence significative de fonctionnement cognitif n'est observée. La plupart des études ont toutefois signalé, par comparaison aux schizophrènes de sexe féminin, une détérioration cognitive plus importante chez les hommes, particulièrement dans le traitement du langage verbal, dans la fonction exécutive telle qu'évaluée par le test du classement de cartes de *Wisconsin*, et dans l'identification olfactive. A l'encontre, deux études rapportent une détérioration cognitive plus importante chez les femmes mais ces études ne sont valides vu le biais d'échantillonnage de type sujets dû à l'inclusion d'un nombre élevé de femmes chez qui la schizophrénie fut précoce. Enfin, Andia et collègues (1995); Hoff et collaborateurs (1998) et Albus et collègues (1997) n'observent pas, chez les patients schizophrènes, des différences entre les sexes significatifs dans leurs fonctions neuropsychologiques.

Structure cérébrale :

Des études post-mortem et des études d'imagerie neuronale in vivo sur des patients schizophrènes ont signalé que les hommes, par comparaison aux femmes, possèdent des ventricules cérébraux plus grands et des lobes temporaux et frontaux de plus petit volume. Toutefois, plusieurs études ne font pas l'unanimité à cet égard. Dans la population générale, les femmes, par comparaison aux hommes, présentent des volumes relativement plus grands au niveau préfrontal dorso-latéral, orbito-frontal, cingulum antérieur, au niveau du cortex temporal supérieur et pariétal inférieur, ainsi qu'au niveau de certaines structures sous corticales à savoir l'hippocampe, le noyau caudé et le thalamus. Par contre, par comparaison aux femmes, les hommes présentent des volumes plus importants au niveau du cortex préfrontal médian, du gyrus para-cingulaire, des amygdales, de l'hypothalamus et des ventricules.

Grâce aux nouvelles technologies et aux méthodes statistiques actuelles dans le domaine de la neuroimagerie, les chercheurs sont désormais en mesure d'examiner, à l'aide de la morphométrie sur voxel (« *voxel based morphometry* » – *VBM*) spécifiquement la matière grise corticale (« *cortical thickness* ») et, à l'aide de l'imagerie par diffusion (« *diffusion tensor imaging* » – *DTI*), l'intégrité des tractus de matière blanche. Quelques études réalisées chez le schizophrène, utilisant ces nouvelles techniques, ont permis de mettre en évidence l'existence d'anomalies dans différentes régions cérébrales. Cependant, à date, aucune différence ne fut observée entre les deux sexes. Des analyses préliminaires d'études réalisées dans notre laboratoire ont permis de mettre en évidence, dans la schizophrénie, une masculinisation potentielle de la femme ainsi qu'une féminisation potentielle de l'homme dans les régions préfrontale, pariétale et hippocampique

Notre équipe n'est pas la seule à avoir trouvé des différences neuro-anatomiques indiquant dans la schizophrénie des altérations potentielles du dimorphisme sexuel normal. En effet, Goldstein et ses collaborateurs avait décrit des différences entre les deux sexes, notamment une inversion, chez le schizophrène, du dimorphisme sexuel normal, au niveau du gyrus cingulaire. Ces observations ont été confirmées chez les schizophrènes ainsi le sujet atteint de troubles schizotypiques de la personnalité.

Gur et ses collègues ont également décrit une altération du dimorphisme sexuel normal dans deux autres structures cortico-limbiques à savoir le cortex orbito-frontal et l'amygdale. Récemment, Frazier et ses collaborateurs ont observé que, contrairement à la population générale, les schizophrènes de sexe masculin avec un début précoce de la maladie avaient un volume amygdalien inférieur à celui des femmes.

Fonctionnement cérébral :

Même si de nombreuses différences entre les deux sexes ont été décrites dans le fonctionnement cérébral de la population générale sur le plan émotionnel et dans les habiletés visuo spatiales, la plupart des études de neuroimagerie s'adressant à la schizophrénie ont été réalisées chez des échantillons de patients qui étaient principalement ou exclusivement masculins (e.g., Crespo-Facorro et al., 2001; Paradiso et al, 2002,2003; Schneider et al., 2000). Ces études ne pouvaient donc mettre en évidence des différences entre les sexes.

Récemment, nous avons procédé à une analyse plus approfondie d'études réalisées dans notre laboratoire sur le dimorphisme sexuel de patients schizophrènes évalué à l'aide des potentiels évoqués (ERP) et de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les études par ERP ont corroborée, dans des tests de mémoire chez le volontaire

sain une performance supérieure des femmes par rapport aux hommes. Chez les patients schizophrènes, les résultats démontrent une inversion complète des performances.

Des données d'IRMf ont été collectées au cours de la réalisation de deux tâches émotionnelles par des patients schizophrènes à savoir l'observation passive d'extraits de films tristes et neutres et le visionnement d'images soit aversives soit neutres. Dans ces deux conditions expérimentales, des modèles d'activation cérébrale différents selon les sexes ont été observés avec une nette inversion du dimorphisme sexuel par comparaison à celle de la population générale. .

IV. Hypothèse de travail :

Il est à présent communément admis que, dans la schizophrénie, un vaste ensemble de fonctions cognitives sont perturbées à savoir l'attention, la mémoire, l'intelligence générale, les habiletés visuo spatial, la résolution de problèmes, la vitesse de traitement des informations, et les fonctions exécutives . Certaines atteintes sont tellement systématiques que des auteurs ont proposé leur intégration dans la définition diagnostique de la maladie.

Dans la population générale, les tests d'habileté visuospatial, notamment la rotation mentale, démontrent de façon consistante des différences entre les sexes. Par contre, chez le schizophrène, aucune différence de sexe ne fut à date rapportée.

Différentes études sur la population générale, ont rapporté une performance supérieure des hommes aux tests de rotation mentale. Par ailleurs d'autres études, utilisant la neuroimagerie fonctionnelle ont corroboré ces différences entre les sexes dans l'activation cérébrale induite par l'exécution des tests de rotation mentale.

Nous avons décidé d'utiliser une tâche de rotation mentale pour évaluer son corrélat neural et comportemental chez les patients schizophrènes. Sur la base de la revue de la

littérature, en particulier celle concernant les tâches de rotation mentale, et sur la base de nos résultats préliminaires dans les tâches d'expression émotionnelle, nous avons émis l'hypothèse que les hommes du groupe control, par comparaison aux femmes, généreraient une grande activation pariétale (cortex pariétal inférieur et supérieur) et présenteraient une performance supérieure aux tests de rotation mentale; pendant que les femmes du groupe control généreraient plus d'activation frontale (cortex préfrontal dorsolateral) et présenteraient une performance inférieure, par comparaison aux hommes, sur cette tâche. Nous avons aussi l'hypothèse d'une altération de ces paramètres chez les patients schizophrènes, à savoir que les hommes schizophrènes, par comparaison aux hommes du groupe témoin, présenteraient une performance inférieure aux tests de rotation mentale ainsi qu'une diminution de l'activation au niveau pariétal et que les femmes schizophrènes, par comparaison aux femmes du groupe contrôle, présenteraient une performance égale ou supérieure aux test de rotation mentale ainsi qu'une diminution de l'activation au niveau frontal.

Article 1

Le suivante lettre à l'éditeur à été publie en mars 2009 par le journal scientifique *Schizophrenia Research* (voir preuve de publication) sous le titre : The case for not combining men and women in neurocognitives studies for schizophrenia.

LETTER TO THE EDITOR**The Case for Not Combining Men and Women in Neurocognitive Studies for Schizophrenia**

Dear Editor,

Most studies of schizophrenia involve either exclusively or predominantly male samples making the assessment of potential sex differences impossible. Even when equivalent number of men and women participate in a study, the N is typically not large enough, resulting in both sexes being grouped together for the comparisons between patients and controls. Nevertheless, there are a few studies pointing to significant neurocognitive, neuroanatomical, and neurophysiological differences between men and women with schizophrenia

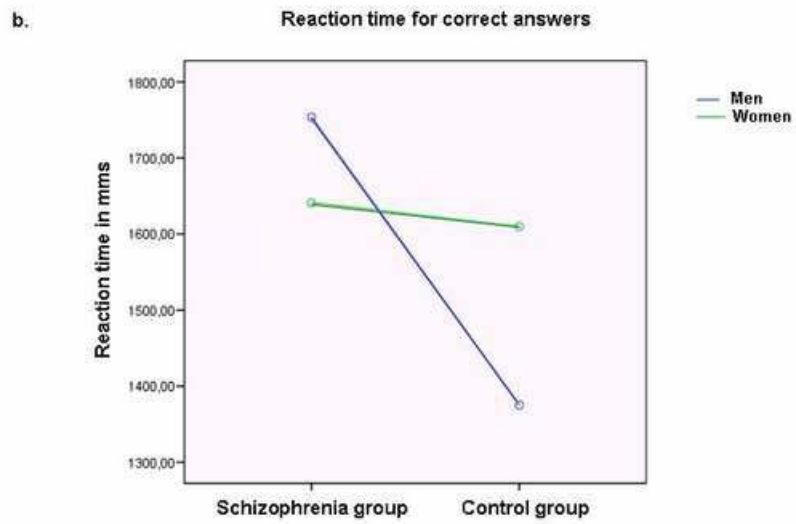
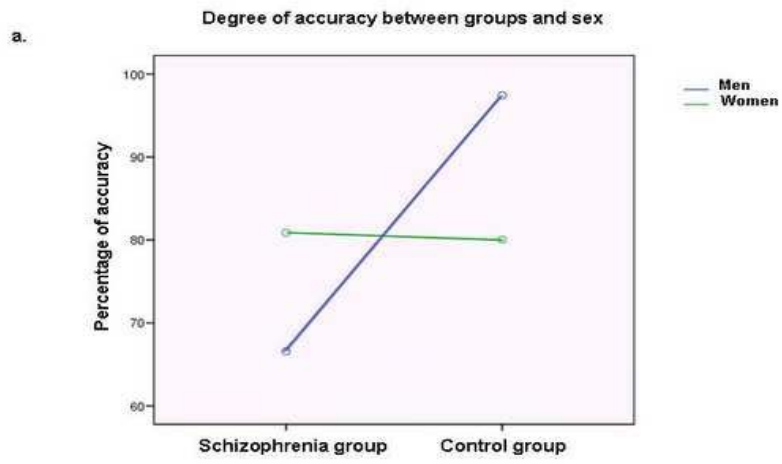
Here we present preliminary results of behavioral data analysis collected from 17 men (SZ-M) (mean age= 32.15 SD= 7.54) and 13 women (SZ-W) (mean age= 33.33 SD= 6.61) with schizophrenia during performance of a mental rotation task compared to healthy subjects matched for age and sex. This task is very sensitive to sex differences and ample evidence found in healthy controls show that men outperform women in this specific task. Patients were asked to view a classic mental rotation task adopted from Sheppard & Meltzer. In this task subjects mentally rotated and compared pairs of 3D figures to determine whether the stimuli were identical or mirror-images of each other with a control task that used identical stimuli, but required no mental rotation. We performed ANOVA analyses for reaction time during correct answers (RTC) and the percentage of correct answers (PCA). There was no significant difference between the two groups of women. On the other hand SZ-M showed

a significantly longer RTC (SZ-M: mean = 1753.82 SD= 80.56; control men: mean= 1375.12, SD= 85.45, F= 10.178, p= 0.03) and a significantly lower PCA compared to healthy control men (SZ-M: mean=66.56 SD= 3.03; control men: mean= 97.41, SD= 3.21, F=60.614, p=0.0001). As for patient groups performance, women showed significantly better performance than men with regards to RTC (SZ-W: mean=1641.06, SD= 98.67; SZ-M: mean=1753.82, SD= 80.56, F=0.253, p= 0.619) and to PCA (SZ-W: mean=80.87, SD=3.71; SZ-M: mean=66.59, SD= 3.03, F=3.587, p=0.69) (Figure 1a, 1b). The results of the present study add to an already extensive list of sex differences that have been reported in schizophrenia including: age of first episode, duration of illness, symptomatology, response to medication, prognosis, comorbidities, premorbid functioning, and social interaction. The findings emphasize the importance of separating experimental groups into men and women while investigating neurocognitive functioning in schizophrenia.

Jiménez, José^{1,2}; Mancini-Marïe, Adham^{1,2}; Mendrek, Adrianna^{1,2}.

¹ Dept. of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada.

² Dept. of Psychiatry, Centre de Recherche Fernand Seguin, Louis-H Lafontaine Hospital University of Montreal, Montreal, Canada.



References:

- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S. , Tsuang, M. T. 1998. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 155 (10), 1358-1364.
- 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. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (2), 154-164.
- Guillem, F., Mendrek, A., Lavoie, M. E., Pampoulova, T. , Stip, E. 2009. Sex differences in memory processing in schizophrenia: An event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Feb 1;33(1):1-10..
- 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. *Biol Psychiatry*, 55 (5), 512-517.
- Hugdahl, K., Thomsen, T. , Ersland, L. 2006. Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia*, 44 (9), 1575-1583.
- 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 (13), 2397-2408.
- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., Fahim, C. , Stip, E. 2007. Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry*, 41 (2), 136-141.

- Mohamed, S., Rosenheck, R., Swartz, M., Stroup, S., Lieberman, J. A. , Keefe, R. S. 2008. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 165 (8), 978-987.
- Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Koren, D., Turner, W. M., Faraone, S. V., Tsuang, M. T. 1997. Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry*, 42 (2), 104-115.
- Shepard, R. N. , Metzler, J. 1971. Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*, 171 (972), 701-703.
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., Golaszewski, S., Felber, S., Fleischhacker, 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. *Neurosci Lett*, 344 (3), 169-172.

Article 2

L'article suivant à été soumis en août 2009 au journal scientifique *Biological Psychiatry* (voir preuve de soumission) sous le titre : **Reversed normal sexual dimorphism of brain activation during performance of mental rotation in schizophrenia.**

Disturbed sexual dimorphism of brain activation during mental rotation in schizophrenia.

José A. Jiménez, Adham Mancini-Marie, Nadia Lakis, Melissa Rinaldi, Adrianna Mendrek¹.

Centre de Recherche Fernand-Seguin and Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Canada

1

Address for correspondence: Adrianna Mendrek, Ph.D., Department of Psychiatry, Université de Montréal, Centre de recherche Fernand-Seguin, 7331 Hochelaga, Montreal (QC) H1N 3V2, Tel: (514) 251-4015 ext. 3528, Fax: (514) 251-2617

of words in abstract : 246

of words in text: 3738

Figures: 4

Tables: 3

Abstract:

Background: Sex differences in visuo-spatial abilities have been well documented in the general population, but there are only a few inconsistent reports in schizophrenia. The purpose of the present study was to examine potential sex differences in performance and pattern of brain activations during mental rotation in schizophrenia patients relative to control participants.

Methods: Thirty three schizophrenia patients (17 women and 16 men) were compared to thirty five healthy control participants (17 women and 18 men), while performing a classic mental rotation task (3-D figures). Blood oxygen level dependent (BOLD) echoplanar images were acquired on a 3-Tesla Siemens TRIO system. Random-effect analyses were performed using SPM5 (UK Wellcome Institute).

Results: Behavioural data revealed a diagnosis-by-sex interaction with healthy men (HM) performing significantly better than schizophrenia men (SZ-M) and no significant difference between healthy women (HW) and schizophrenia women (SZ-W). fMRI results revealed an overall similar pattern of extensive cerebral activations (in the parietal and lateral prefrontal cortex) and deactivations (in the medial prefrontal cortex) in HM and SZ-W during performance of the mental rotation versus control

task. In contrast, both HW and SZ-M showed much more restricted activations and no significant deactivations.

Conclusions: Sex differences in performance and cerebral activations during mental rotation in schizophrenia patients deviated significantly from what we observed in healthy volunteers. This finding supports and extends existing evidence of a disturbed sexual dimorphism in schizophrenia. Moreover, the results emphasize the importance of including both sexes in neurocognitive and neuroimaging studies of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; sex differences; mental rotation; functional MRI.

1.1.- Introduction

Schizophrenia is a severe and complex psychiatric disorder that differs between men and women in terms of age at onset, symptomatology, response to medication, and structural brain abnormalities. Cognitive deficits, including visuo-spatial anomalies, have been recognized as key components of schizophrenia.

Despite a well documented advantage of men over women in tasks of visuo-spatial abilities in the general population, sex differences in schizophrenia have rarely been addressed and produced inconsistent results. In order to explore potential sex differences in visuo-spatial abilities in schizophrenia we have chosen a mental rotation task, which has consistently elicited differences between men and women in terms of reaction time and performance accuracy. In addition, this task has evoked a differential pattern of brain activation between the sexes. In one of the earliest studies, Thomsen and associates found more activity in the superior parietal lobe in men relative to women. Subsequent studies have often reported greater activations in the parietal cortex (inferior and superior) in males relative to females, while females showed increased activations in frontal areas (inferior and lateral) .

To our knowledge there has been no published studies of sex differences in performance or brain function associated with mental rotation in schizophrenia, except for our brief report of preliminary results. This report included results of behavioural data of a sub-sample of patient and control participants that were subsequently included in the present study. The results

revealed the expected sex difference in control participants (i.e. men faster and more accurate than women) and an unexpected reversal of normal sexual dimorphism in patients (i.e. women more accurate and faster than men).

The aim of the present study was to investigate sex differences in the neural correlates of mental rotation in schizophrenia patients. Based on existing literature and our preliminary findings, we hypothesized that schizophrenia men will present decreased cerebral activity relative to healthy men in regions previously implicated in mental rotation (superior and inferior parietal cortex, precuneus) and will have a worse performance. Moreover, we predicted that schizophrenia women will not show the deficit in cerebral activity and performance relative to healthy women, but that both women groups will activate the parietal cortex and the lateral prefrontal cortex.

1.2.- Methods and Materials

1.2.1.- Subjects:

Thirty three schizophrenia patients (17 women and 16 men) meeting the DSM-IV criteria for schizophrenia (American Psychiatry Association, 1994), in a stable phase of their illness (defined as no relapse within the last two months and no change in their antipsychotic treatment within the last month) and 35 healthy controls (17 women and 18 men) participated in the study. The groups were matched for age, hand preference (Edinburgh Inventory) and parental socio-economic status (National Occupational Classification; NOC, 1993) (Table 1).

All patients were re-evaluated by experienced psychiatrists before being assigned to the research group (DSM-IV, criteria A-E); affective, schizoaffective and schizophreniform psychoses were excluded. Control participants were screened with the non-patients edition of Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

Symptom severity was rated according to the positive and negative syndrome scale (PANSS) . Illness onset was defined as the date of the first psychiatric consultation. All the patients received at least one atypical antipsychotic (25 patients received one, 7 received two, 1 received three- clozapine: n=19, mean dosage= 452,63 mgs \pm 77,23 mgs; olanzapine: n= 11, mean dosage= 15 mgs \pm 5,6 mgs; risperidone: n=8 mean dosage= 4,00 \pm 1,85 mgs; quetiapine: n=5, mean dosage= 550,00 mgs \pm 277,82 mgs) (chlorpromazine equivalence was calculated) , (Table 1). All participants underwent a battery of neuropsychological tests including Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) subtests: vocabulary, similarities and block designs. In addition, the advanced progressive matrices were presented as an indicator for intelligence.

General exclusion criteria included age below 18 or above 45 years, past or present neurological or Axis-I psychiatric disorder, alcoholism or drug abuse, non compliance with testing procedures, abnormal uncorrected vision or any contra-indication for MRI such as a cardiac pacemaker, an aneurysm clip, a metal prostheses or cardiac valve replacement, the presence of metal in an eye or any part of the body, certain dental work or claustrophobia.

In accordance with the Declaration of Helsinki, written informed consent was obtained prior to participation in the experiment. The ability of schizophrenia patients to give informed consent was established using the guidelines of the Canadian Psychiatric Association. The study was approved by the ethics committees of the Fernand-Seguin Research Center of the Louis-H Lafontaine Hospital and the Regroupement Neuroimagerie Québec.

-----Insert Table 1-----

1.2.2.- Procedure:

Our version of the mental rotation task consisted of an 8-minute run of alternating 38-second blocks of experimental and control conditions with 20-second periods of rest separating the blocks from one another. Both types of blocks (experimental and control) were repeated four times during the course of the functional run and involved presentations of pairs of black-and-white drawings of 3-D shapes, adopted from Shepard & Meltzer's (1971) mental rotation task . In the experimental condition, one shape was rotated along its vertical axis relative to the other shape. In half of the trials, the figures were identical to each other, whereas in the other half they were mirror images of each other. In the control condition, participants were presented with the un-rotated identical or mirror 3-D drawings. In both conditions participants had to determine (by pressing a button with their right index or middle finger) whether the two shapes were identical or mirror images of each other. Each picture

appeared for duration of 3000 ms followed by a blank screen with a fixation point for an average of 1.75 s (ranging from 1 to 2.5 s and giving an average inter-stimulus interval (ISI) of 4.75 s).

1.2.3.- Functional magnetic resonance imaging:

Functional magnetic resonance imaging (*fMRI*) blood oxygenation level dependent (BOLD) procedure was used during performance of the mental rotation task. BOLD signals were recorded using a single-shot, gradient-recalled echo-planar imaging sequence [repetition time (TR) = 3000 ms, echo time (TE) = 30 ms, flip angle = 90 degrees, matrix 64 x 64 voxels] on a MRI Siemens TRIO system at 3.0 Tesla, which is operational at the Functional Neuroimaging Unit at the University of Montreal Geriatric Institute. The functional volumes were then registered to individual high-resolution co-planar anatomical images taken during the same scanning session (three-dimensional, spoiled gradient echo sequence; 28 slices, slice thickness = 5 mm, TR = 22 ms, TE = 4 ms, flip angle = 30°; matrix 256 x 256 voxels) to better identify activated structures.

1.2.4.- Data Analyses:

The *fMRI* data were analyzed using statistical parametric mapping software (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) according to methods outlined by Friston and associates. Functional images were realigned to correct for artifacts due to minor head movements, high-pass filtered to remove signal fluctuations related to normal physiological processes (respiration, heart beat, etc), normalized into the standardized brain template (voxel size: 3.5mm x 3.5mm x 3.5mm), and convolved in space with a three-

dimensional isotropic Gaussian kernel (12 mm FWHM) to improve the signal-to-noise ratio.

Statistical analyses were carried out using a standard peak-detection approach and the general linear model implemented in SPM5 to identify the dynamic cerebral changes associated with mental rotation performance. First, fMRI data of each participant was analyzed using a fixed-effects model to investigate individual brain activation maps and to contrast the brain activity associated with different conditions. The fixed-effects analysis produced individual contrast images that were subsequently used as raw data for the implementation of a random-effects model to investigate the pattern of relative activations and deactivations during the mental rotation versus control task in each group (i.e. control men, control women, schizophrenia men and schizophrenia women) and to compare the groups of the same sex (i.e. healthy men with schizophrenia men and healthy women with schizophrenia women).

Despite specific hypotheses regarding parietal and prefrontal activations in healthy subjects, we performed a whole brain-volume search because the data for schizophrenia patients in the literature are lacking. The effects at each voxel of the brain was estimated using the general linear model and voxel values for the contrasts of interest generated statistical parametric maps of the t statistic (SPM t) that were subsequently transformed to the unit normal distribution (SPM Z). Because of the very conservative nature of the random-effects analysis (and thus to reduce the probability of type II errors), we set up the threshold level for statistical significance at a $p=0.005$ uncorrected. We also examined any

potential differences between groups of the same sex using a two-sample t-test at the same threshold.

The correlation analyses were performed between clinical, behavioral and neuroimaging data. These analyses were performed for the entire brain volume at the corrected cluster level ($p \leq 0.05$, thresholded at $p \leq 0.001$) and the uncorrected voxels level ($p \leq 0.001$) as implemented in SPM5.

The demographic/clinical data (age, PANSS, illness duration, medication, etc.) and behavioural data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 15.0.

1.3.- . Results

1.3.1.- Behavioral results:

There were significant interactions between sex and diagnostic group in terms of both accuracy ($F(3, 66) = 20.68$; $p < 0.001$) and reaction time ($F(3, 66) = 3.85$; $p < 0.05$) in the mental rotation task. The exploration of simple effects revealed no significant differences between the two groups of women in the percent of correct answers (PCA) (SZ-W: mean = 77.45; SD = 14.39 and HW: mean = 78.78 and SD = 15.86 $t = 0.037$ $p = 0.971$) or reaction time of correct answers (RTC) (SZ-W: mean = 1647.80; SD = 346.27; HW: mean = 1370.39; SD = 378.45; $t = 0.422$; $p = 0.676$). On the other hand, schizophrenia men showed a significantly longer RTC (SZ-M: mean = 1753.83 SD = 421.92; HM: mean = 1370.39, SD = 217.18, $t = 3.039$; $p < 0.005$) and a significantly lower PCA compared to healthy men (SZ-M: mean = 66.59 SD = 15.50; HM: mean = 97.43, SD = 3.21; $t = -8.122$; $p < 0.001$).

-----Insert Figure 1-----

1.3.2.- fMRI results:

Individual groups: mental rotation versus control task

- A) Healthy men demonstrated significant activations in the parietal cortex (inferior, superior and precuneus), prefrontal cortex (inferior frontal and precentral), right parahippocampal gyrus and the right insula, as well as relative deactivations in the posterior and anterior cingulum.
- B) Healthy women showed significant activations in the prefrontal cortex (superior, middle, and inferior gyrus), left cerebellum, right middle occipital cortex, and in the right parahippocampal gyrus. They did not show any significant deactivations.
- C) Schizophrenia men demonstrated significant activations in the right precuneus and prefrontal cortex (superior, middle and medial gyrus). They did not show any significant deactivations.
- D) Schizophrenia women showed significant activations in the parietal cortex (superior, inferior and precuneus), the inferior frontal cortex and in the right middle occipital cortex as well as relative deactivations in the superior frontal cortex (for details see Table 2a, 2b and Fig. 2, 3, 4).

Between same-sex group comparisons during mental rotation versus control task:

A) Healthy men, compared to schizophrenia men, revealed more activations in the superior parietal lobe (BA= 7; $x=-32$, $y=-46$, $z=74$; $Z\text{-score}=2.95$; voxels= 178; $p= 0.004$), while schizophrenia men showed more activations in the medial frontal cortex (BA= 10; $x=0$, $y=49$, $z=10$; $Z\text{-score}=2.57$; voxels= 856; $p= 0.005$) and posterior cingulum (BA=31; $x=-4$, $y=-52$, $z=28$; $Z\text{-score}=2.38$; voxels= 246; $p= 0.009$) relative to healthy men.

B) Healthy women showed increased activations in the superior frontal gyrus (BA=9; $x=-10$, $y=60$, $z=28$; $Z\text{-score}=3.15$; voxels=528; $p= 0.001$) relative to schizophrenia women. Schizophrenia women did not show a significant increase in brain activity compared to healthy women.

-----Insert Figure 2-----

-----Insert Figure 3 -----

-----Insert Figure 4 -----

-----Insert Table 2a-----

-----Insert Table 2b -----

1.3.3.- Correlation between symptoms and cerebral activation in patients:

Only women with schizophrenia showed a significant relationship between symptom profile and cerebral activations during mental rotation. Specifically, the results revealed a negative relationship between the total positive symptoms score of the PANSS and activation in the occipital cortex (left calcarine; $x= -7$ $y= -84$ $z= 7$; $Z\text{-score}= 3.4$; $r= -0.603$; $p= 0.017$; voxels= 247), right superior temporal gyrus ($x=46$ $y=-32$ $z=0$; $Z\text{-score}=3.23$; $r= -0.628$; $p=0.03$; voxels= 228)

and right middle temporal gyrus ($x=60$ $y=-32$ $z=0$; $Z\text{-score}=3.18$; $r= -0.660$; $p=0.03$; voxels=214). A similar relationship was found between the total negative symptoms score of the PANSS and activations in the left superior temporal gyrus ($x= -60$ $y= 4$ $z=-11$; $Z\text{-score}= 3.29$; $r= -0.619$; $p= 0.026$; voxels= 137), left temporal pole ($x= -46$ $y=21$ $z= -18$; $Z\text{-score}= 3.18$; $r= -0.614$; $p= 0.034$; voxels= 157) and the right parahippocampal region including the amygdala and hippocampus ($x= 25$ $y=0$ $z= -18$; $Z\text{-score}= 3.13$; $r= -0.592$; $p= 0.039$; voxels= 184).

1.3.4.- Correlation between performance (accuracy and reaction time) and cerebral activation during mental rotation:

A significant relationship between cerebral activations and behavioural data was observed only in schizophrenia women. Specifically, a positive correlation was found between performance accuracy and activations in the right fusiform gyrus ($x= 18$ $y= -95$ $z= -18$; $Z\text{-score}= 3.18$; $r= 0.693$; $p= 0.032$; voxels= 82 BA= 18) and the right cerebellum ($x=28$ $y= -91$ $z=-21$; $Z\text{-score}= 3.05$; $r= 0.698$; $p= 0.044$; voxels= 78).

1.4.- Discussion

To our knowledge, this is the first report of sex differences in brain function associated with visuo-spatial abilities in schizophrenia. The present study supports and extends previous reports of sex differences in the general population of brain function associated with mental rotation, and shows that this effect is reversed in schizophrenia.

The effect of altered sexual dimorphism in schizophrenia was already evident through the inspection of the behavioural results, which remained consistent with our preliminary report. Thus, the present findings revealed an expected sex difference in healthy participants (men performed better than women), but the reverse was true for schizophrenia patients (women performed better than men). The reversal of normal sexual dimorphism in patients was due to the lack of significant difference between schizophrenia and healthy women, and a profound deficit in schizophrenia men relative to healthy men (Fig. 1).

The analyses of fMRI data in individual groups were consistent with some previous reports in the general population, revealing different patterns of cerebral activity in healthy men relative to healthy women during performance of the mental rotation task. Specifically, healthy men displayed predominantly parietal (inferior and superior cortex, as well as precuneus), while healthy women exhibited mainly prefrontal activations (middle, superior and inferior frontal cortex). Overall, the parietal activations are consistent with the widely documented involvement of this region in visuo-spatial information processing. Parametric studies of brain activity as a function of response time, accuracy, proportion of rotated stimuli or the rotation angle have also observed graded effects in the parietal cortex. The prefrontal cortex, on the other hand, has been activated during mental rotation tasks primarily in women.

In addition, we observed significant activations in the right parahippocampal gyrus and the left cerebellum in healthy participants. Although these structures have not been associated specifically with the mental rotation,

they are involved in related cognitive processes. The hippocampal region has been implicated in memory consolidation and visuo-spatial functioning, whereas the cerebellum, besides its role in motor coordination, is believed to play a role in mental coordination as it is often activated during working memory, planning, and problem solving.

Interestingly, we have also found significant relative deactivations in the posterior and anterior cingulate cortex in healthy men, but not in healthy women. These results are consistent with at least one other study that reported deactivations in these regions during mental rotation. Overall, these structures have been described as part of the default brain network, which has been implicated in task-induced deactivations in a wide range of cognitive tests.

In addition to the confirmation and extension of the existence of sex differences in the general population, analyses of individual groups revealed different patterns of brain activation in schizophrenia men relative to schizophrenia women, which were in the opposite direction to what we observed in the control participants. Thus, women patients activated predominantly parietal (superior and inferior cortex and precuneus) and inferior frontal cortex, and had significant relative deactivations in the superior frontal cortex (extending into the anterior cingulate cortex). Schizophrenia men, on the other hand, activated only a very restricted region of the precuneus and prefrontal cortex, and did not show any deactivations. In other words, sex differences in relative activations and deactivations during performance of mental rotation

were reversed in patients in comparison to what we (and others) have observed in the healthy population.

The finding of significant activations in the cerebellum and parahippocampal region in healthy controls, but not in patients, is consistent with evidence of cerebellar and hippocampal dysfunction in schizophrenia. Functional neuroimaging studies have reported decreased blood flow in the cerebellum of schizophrenia patients during a broad range of tasks including memory, attention, social cognition and emotion. Similarly, volume reductions, as well as shape deformities of the hippocampus have been observed in schizophrenia patients and in their first degree relatives. In addition, functional neuroimaging studies of episodic memory have provided evidence for abnormal hippocampal activations in schizophrenia during both encoding and retrieval.

Combining both behavioural and functional neuroimaging data suggests that the augmented brain activations in schizophrenia women relative to healthy women was due to a greater effort exerted by female patients to attain the same level of performance during the mental rotation task. Several researchers have observed that increased levels of difficulty typically lead to increased levels of cerebral activity. This, however, occurs only to a certain point beyond which both performance and cerebral activations deteriorate. Thus, diminished activations in schizophrenia men relative to healthy men could reflect their behavioural deficit beyond the capacity to compensate physiologically. We did not find any significant correlations between cerebral activations and performance except in the group of women patients in the right fusiform gyrus

and cerebellum. The fusiform gyrus has previously been reported to be activated during mental rotation in healthy women, although its general function is typically assigned to the processing of object and object-part identification. As previously mentioned, the cerebellum has been reported to be involved in tasks of attention and problem solving, which are two processes necessary for mental rotation.

The direct comparison between same-sex groups showed that healthy men exhibited significantly greater activations in the left superior parietal cortex than schizophrenia men and suggests a greater recruitment of this region during the mental rotation task. This appears to be congruent with the behavioural results of better performance in healthy men relative to schizophrenia men. Interestingly, the analyses also revealed significantly greater activity in schizophrenia men versus healthy men in the medial frontal cortex extending to the anterior cingulate. Upon further data examination it became evident that this finding reflected greater relative deactivations in healthy men. The direct comparison of the women groups revealed significantly greater activations in the superior frontal cortex in healthy women relative to schizophrenia women. Again, these results reflected the difference between groups in relative deactivations.

The present results of reversed normal sexual dimorphism in cognitive brain function in schizophrenia are consistent with the hypothesis first proposed by Gur and colleagues and later expanded by our group of a potential “feminization” of male brains and/or “masculinization” of female brains in schizophrenia. Some of the earlier support for this hypothesis originated from

the study by Goldstein and colleagues who discovered that differences in the general population in the volume of the anterior cingulate (women greater than men) was altered in schizophrenia. This finding was subsequently replicated. In the same vein, Gur and associates (2004) found a reversed orbitofrontal cortex to amygdala volume ratio in schizophrenia patients relative to healthy controls. A more recent study has shown that men with early onset schizophrenia had smaller amygdala volumes relative to women, while the opposite pattern was found in the general population. The studies of brain function have also demonstrated a disturbance of normal sexual dimorphism in schizophrenia patients during processing of emotions and episodic memory.

The secondary aim of the present study was to explore any potential relationship between brain function and symptom profiles in men and women with schizophrenia. Previous studies have shown a negative correlation between symptom severity and cerebral activations in the left lingual and temporo-parietal cortices during working memory tasks and activations in the superior temporal and inferior parietal regions during verbal working memory tasks. The present results partially confirm previous studies by showing a negative relationship between both positive and negative subscales of the PANSS and cerebral activations, but only in female patients. Thus, increased intensity of the positive symptoms in women was associated with diminished activations in the occipital cortex and the right temporal cortex, while an increased score in negative symptoms was related to decreased activations in bilateral temporal regions.

To summarize, we have observed that sex differences in cerebral activations during mental rotation in schizophrenia patients deviate from what we and others have observed in the general population. Women with schizophrenia exhibited a pattern of brain activity similar to healthy men, while schizophrenia men displayed activations comparable to healthy women. As such, the present study supports and extends existing results of an atypical sexual dimorphism in schizophrenia. In addition, the findings emphasize the importance of including both sexes (and investigating them separately) in neurocognitive and neuroimaging studies of schizophrenia and other psychiatric disorders that show sex differences in epidemiological, clinical or neurobiological profile (e.g., major depression, autism, ADHD).

References

- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L., and Hichwa, R. D. (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* **349**(9067), 1730-4.
- Arboleda-Florez, J. (1997). Consent in psychiatry. In "http://cpa.medical.org/cpa/public2/papers/position_papers/consent.html."
- Barch, D. M., Csernansky, J. G., Conturo, T., and Snyder, A. Z. (2002). Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol* **111**(3), 478-94.
- Bast, T., Wilson, I. A., Witter, M. P., and Morris, R. G. (2009). From rapid place learning to behavioral performance: a key role for the intermediate hippocampus. *PLoS Biol* **7**(4), e1000089.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kiosseoglou, G., and Karavatos, A. (2006). Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* **47**(2), 136-43.
- Carpenter, P. A., Just, M. A., Keller, T. A., Eddy, W., and Thulborn, K. (1999a). Graded functional activation in the visuospatial system with the amount of task demand. *J Cogn Neurosci* **11**(1), 9-24.
- Carpenter, P. A., Just, M. A., Keller, T. A., Eddy, W. F., and Thulborn, K. R. (1999b). Time course of fMRI-activation in language and spatial networks during sentence comprehension. *Neuroimage* **10**(2), 216-24.
- Csernansky, J. G., Wang, L., Jones, D., Rastogi-Cruz, D., Posener, J. A., Heydebrand, G., Miller, J. P., and Miller, M. I. (2002). Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry* **159**(12), 2000-6.
- First, M. B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J. (1996). "Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders " Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute., New York.
- Fox, M. D., and Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* **8**(9), 700-11.
- Frazier, J. A., Hodge, S. M., Breeze, J. L., Giuliano, A. J., Terry, J. E., Moore, C. M., Kennedy, D. N., Lopez-Larson, M. P., Caviness, V. S., Seidman, L. J., Zablotsky, B., and Makris, N. (2008). Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* **34**(1), 37-46.
- Friston, K. J. (1995). Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* **15**(3), 361-70.
- Gizewski, E. R., Krause, E., Karama, S., Baars, A., Senf, W., and Forsting, M. (2006). There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: A fMRI study. *Exp Brain Res* **174**(1), 101-8.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S., and Tsuang, M. T. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *Am J Psychiatry* **155**(10), 1358-64.

- 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., and Tsuang, M. T. (2002). Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* **59**(2), 154-64.
- Gootjes, L., Bruggeling, E. C., Magnee, T., and Van Strien, J. W. (2008). Sex differences in the latency of the late event-related potential mental rotation effect. *Neuroreport* **19**(3), 349-53.
- Grossman, L. S., Harrow, M., Rosen, C., Faull, R., and Strauss, G. P. (2008). Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry* **49**(6), 523-9.
- Guillem, F., Mendrek, A., Lavoie, M. E., Pampoulova, T., and Stip, E. (2009). Sex differences in memory processing in schizophrenia: an event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **33**(1), 1-10.
- Gur, R. E., Kohler, C., Turetsky, B. I., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Bilker, W. B., Brennan, A. R., and Gur, R. C. (2004). A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **55**(5), 512-7.
- Habas, C. (2009). Functional Imaging of the Deep Cerebellar Nuclei: A Review. *Cerebellum*.
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., and Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci* **29**(26), 8586-94.
- Halari, R., Sharma, T., Hines, M., Andrew, C., Simmons, A., and Kumari, V. (2006). Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women. *Exp Brain Res* **169**(1), 1-14.
- Harris, I. M., Egan, G. F., Sonkkila, C., Tochon-Danguy, H. J., Paxinos, G., and Watson, J. D. (2000). Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain* **123** (Pt 1), 65-73.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., and Sharma, T. (2000). Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage* **12**(5), 495-503.
- Hugdahl, K., Thomsen, T., and Ersland, L. (2006). Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia* **44**(9), 1575-83.
- Jessen, F., Scheef, L., Germeshausen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K. U., Maier, W., Schild, H. H., and Heun, R. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* **160**(7), 1305-12.
- Jimenez, J., Mancini-Marie, A., and Mendrek, A. (2009). The case for not combining men and women in neurocognitive studies for schizophrenia. *Schizophr Res* **108**(1-3), 293-4.
- Kay, S. R., Opler, L. A., and Fiszbein, A. (1986). Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* **149**, 439-48.
- Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Wraga, M., and Alpert, N. M. (2001). Imagining rotation by endogenous versus exogenous forces: distinct neural mechanisms. *Neuroreport* **12**(11), 2519-25.

- Kozaki, T., and Yasukouchi, A. (2009). Sex differences on components of mental rotation at different menstrual phases. *Int J Neurosci* **119**(1), 59-67.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., and et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(12), 5675-9.
- Leung, A., and Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **401**, 3-38.
- Linn, M. C., and Petersen, A. C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Dev* **56**(6), 1479-98.
- Mendrek, A. (2007). Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: evidence and speculations. *Med Hypotheses* **69**(4), 896-902.
- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., and Stip, E. (2007). Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry* **41**(2), 136-41.
- Mourao-Miranda, J., Friston, K. J., and Brammer, M. (2007). Dynamic discrimination analysis: a spatial-temporal SVM. *Neuroimage* **36**(1), 88-99.
- Muller, J. L., Roder, C. H., Schuierer, G., and Klein, H. (2002). Motor-induced brain activation in cortical, subcortical and cerebellar regions in schizophrenic inpatients. A whole brain fMRI fingertapping study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**(3), 421-6.
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., and Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(13), 5951-5.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**(1), 97-113.
- Podzebenko, K., Egan, G. F., and Watson, J. D. (2002). Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* **15**(3), 547-58.
- Raichle, M. E., and Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* **37**(4), 1083-90; discussion 1097-9.
- Rajji, T. K., and Mulsant, B. H. (2008). Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* **102**(1-3), 122-40.
- Raven, J., Raven, J.C. and Court, J.H. (1998). "Manual for Raven's Advanced Progressive Matrices " Oxford Psychologists Press, Oxford.
- Ruggiero, G., Sergi, I., and Iachini, T. (2008). Gender differences in remembering and inferring spatial distances. *Memory* **16**(8), 821-35.
- Save, E., and Poucet, B. (2000). Hippocampal-parietal cortical interactions in spatial cognition. *Hippocampus* **10**(4), 491-9.
- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Kremen, W. S., Horton, N. J., Makris, N., Toomey, R., Kennedy, D., Caviness, V. S., and Tsuang, M. T. (2002). Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* **59**(9), 839-49.

- Shepard, R. N., and Metzler, J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* **171**(972), 701-3.
- Strick, P. L., Dum, R. P., and Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* **32**, 413-34.
- Tagaris, G. A., Kim, S. G., Strupp, J. P., Andersen, P., Ugurbil, K., and Georgopoulos, A. P. (1996). Quantitative relations between parietal activation and performance in mental rotation. *Neuroreport* **7**(3), 773-6.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Hagino, H., Yamashita, I., Nohara, S., Nakamura, K., Seto, H., and Kurachi, M. (2003). Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* **53**(7), 593-600.
- Thomsen, T., Hugdahl, K., Erslund, L., Barndon, R., Lundervold, A., Smievoll, A. I., Roscher, B. E., and Sundberg, H. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Med Sci Monit* **6**(6), 1186-96.
- Varga, M., Magnusson, A., Flekkoy, K., David, A. S., and Opjordsmoen, S. (2007). Clinical and neuropsychological correlates of insight in schizophrenia and bipolar I disorder: does diagnosis matter? *Compr Psychiatry* **48**(6), 583-91.
- Voyer, D., Voyer, S., and Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull* **117**(2), 250-70.
- Wechsler, D. (1939). "The measurement of adult intelligence." Williams & Wilkins/Williams & Wilkins/Williams & Wilkins, Baltimore.
- Weiss, A. P., Schacter, D. L., Goff, D. C., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Fischman, A. J., and Heckers, S. (2003a). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **53**(1), 48-55.
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., Golaszewski, S., Felber, S., Fleischhacker, W. W., and Delazer, M. (2003b). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett* **344**(3), 169-72.
- Weiss, E. M., Siedentopf, C., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., Golaszewski, S., Felber, S., Fleischhacker, W. W., and Delazer, M. (2003c). Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* **352**(3), 191-4.
- Wible, C. G., Lee, K., Molina, I., Hashimoto, R., Preus, A. P., Roach, B. J., Ford, J. M., Mathalon, D. H., McCarthey, G., Turner, J. A., Potkin, S. G., O'Leary, D., Belger, A., Diaz, M., Voyvodic, J., Brown, G. G., Notestine, R., Greve, D., and Lauriello, J. (2009). fMRI activity correlated with auditory hallucinations during performance of a working memory task: data from the FBIRN consortium study. *Schizophr Bull* **35**(1), 47-57.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* **64**(6), 663-7.

Figure 1

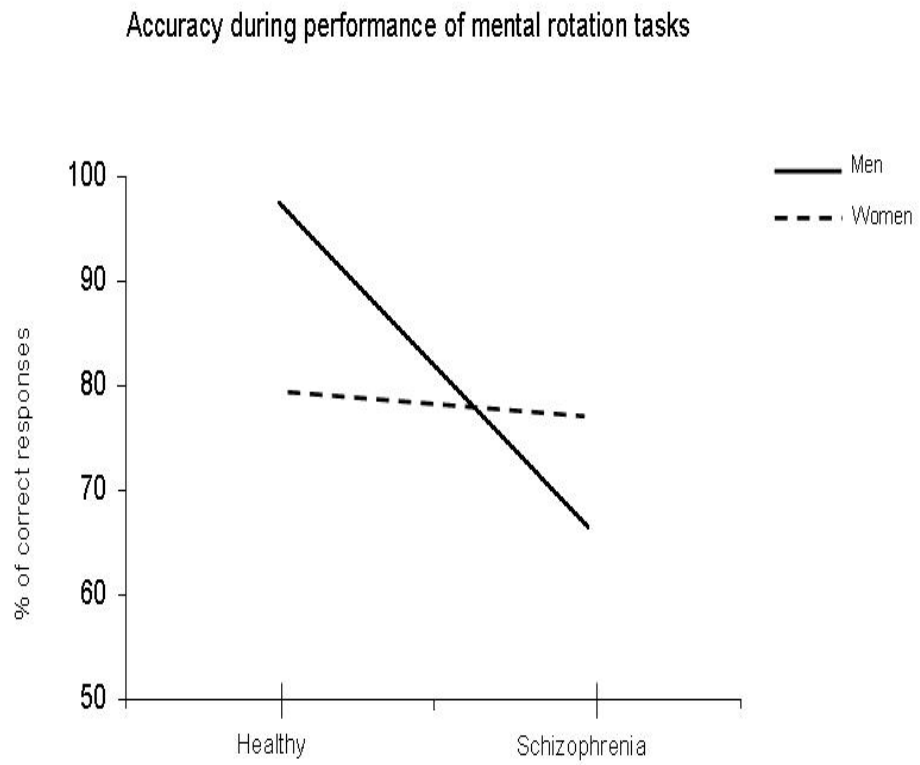


Figure 2.

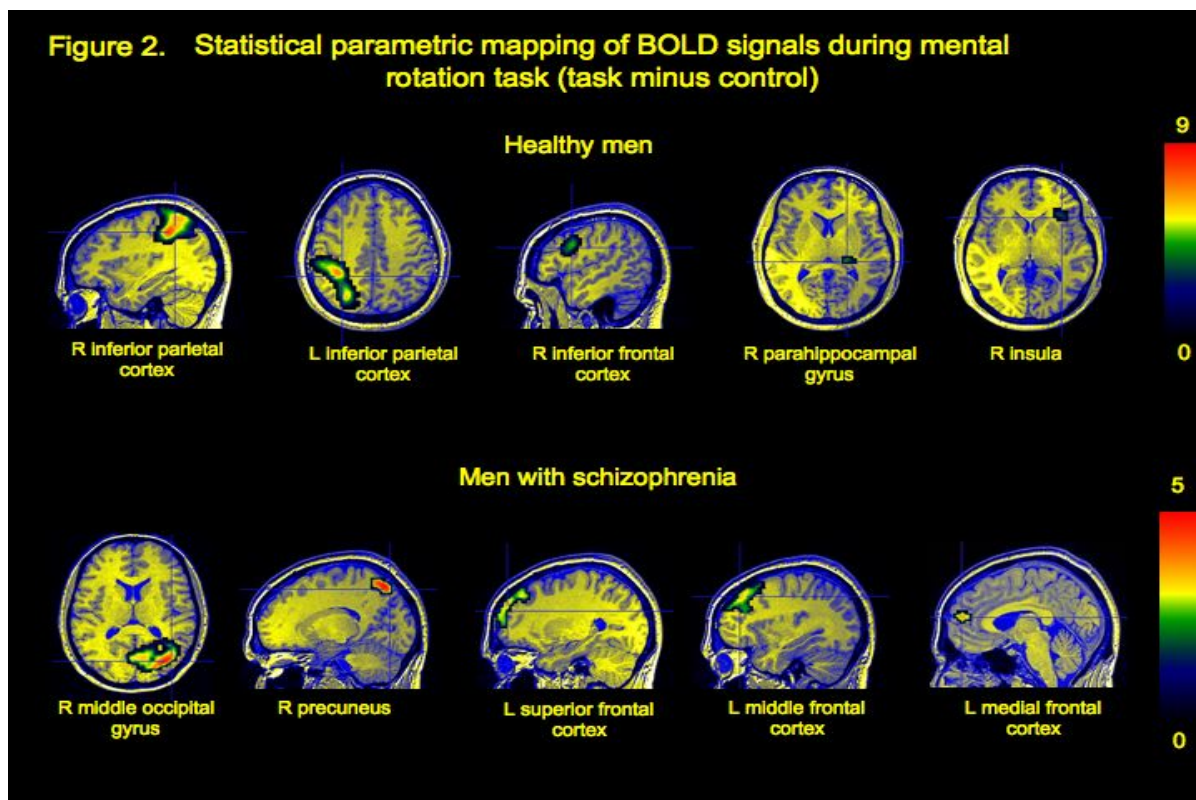


Figure 3

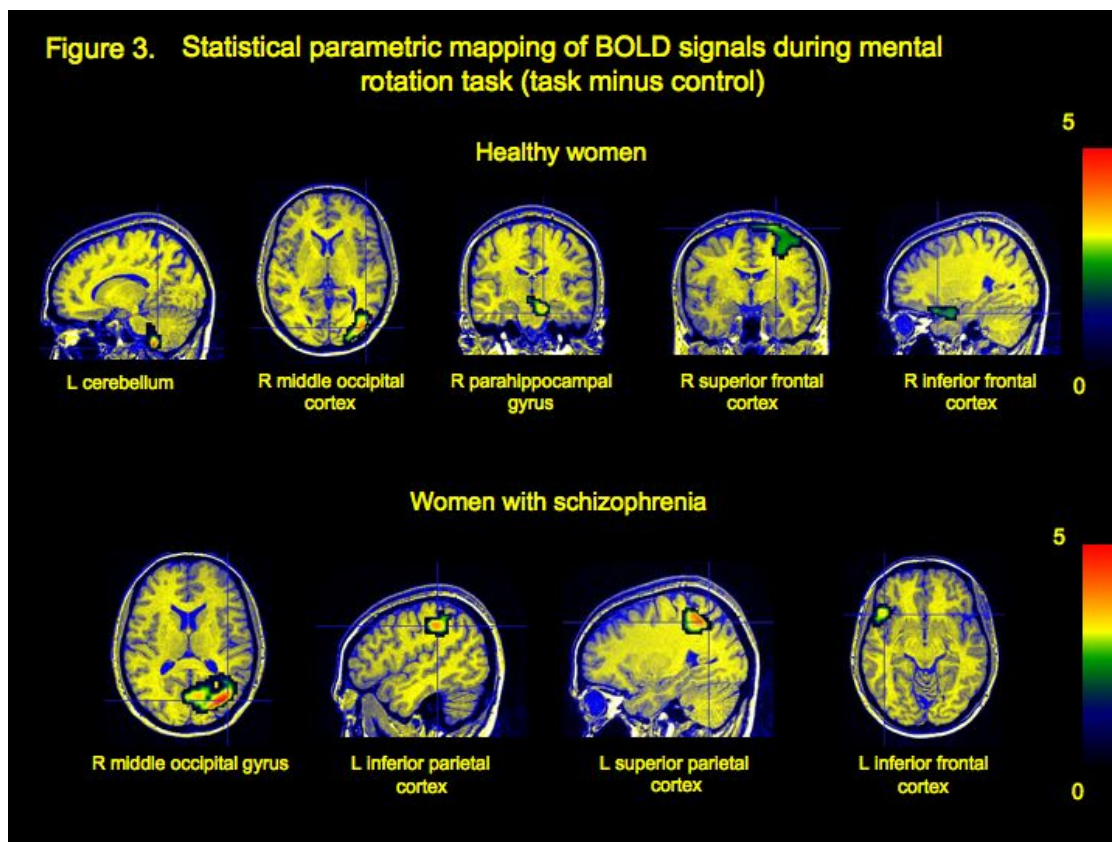


Figure 4

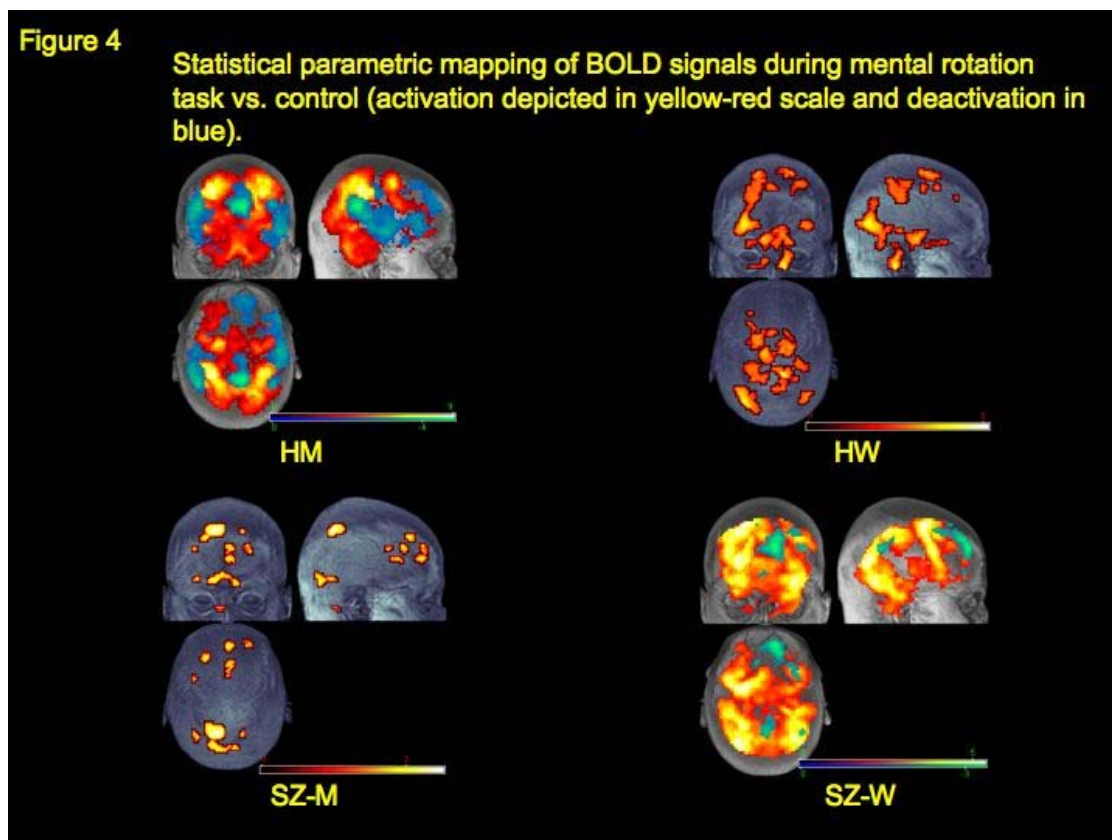


Table 1: Demographic and clinical rating data (means and standard deviations)

	Control group		Schizophrenia group		<i>Statistics Independent Samples Student</i>
	Men N=18	Women N=17	Men N=16	Women N=17	
Age (years)	31,64 (6,50)	32,38 (7,69)	33,17 (7,72)	32,11 (7,76)	$F(1,68)=0,739; p=0,734$
Parental SES	3,2 (0,9)	3,4 (1,1)	3,5(1,2)	3,4 (1,3)	$F(1,68)=0,486; p=0,346$
Age at onset			23,58 (6,24)	20,27 (4,12)	$t= 1,86; p=0,72$
Duration of illness years			10,66 (7,55)	12,88 (7,82)	$t=1,30; p=0,20$
Chlorpromazine equivalents, mg			611,39 (294,72)	740, 35 (389,34)	$t= 1,79; p=0,08$
PANSStotal			83,23 (29,41)	76,33 (9,64)	$t= 0,944; p= 0,352$

Subject's characteristics (S.D.in parentheses). On the basis of t tests, there were no statistically significant differences for these characteristics between the sexes within group or between group within sex. Edimburg Inventory: All right ($84.93 \pm 3,21$).

Table 2a: Activations/Deactivations during performance of mental rotation versus control task in healthy men and women ($p \leq 0.005$).

Condition	group	L/R	Brain region	BA	MNI coordinates			Z-score	Voxels
					x	Y	Z		
Activation	HM	R	Inferior parietal cortex	40	35	-49	46	5.41	308
		L	Inferior parietal cortex	40	-32	-46	42	5.15	**
		R	Middle Frontal cortex	6	32	-4	56	4.76	487
		R	Inferior frontal cortex	9	49	4	28	3.87	**
		R	Precentral cortex	6	42	0	25	3.85	**
		L	Precentral cortex	6	-28	-10	52	3.88	303
		R	Parahippocampal	30	21	-35	4	3.65	41
		R	Insula	13	35	21	0	3.18	42
Deactivation	HM	L	Posterior cingulum	31	-7	-52	24	3.79	591
		R	Superior temporal gyrus	39	56	-56	21	3.34	115
		L	Middle temporal gyrus	39	-46	-63	28	3.13	124
		L	Middle temporal gyrus	21	-56	-14	-10	3.09	971
Activation	HW	L	Cerebellum		-14	-49	-63	3.89	89
		R	Middle occipital cortex	19	46	-84	4	3.43	245
		R	Parahippocampal	28	14	-18	-25	3.06	151
		R	Superior frontal cortex	6	24	-4	74	2.99	55
		L	Superior frontal cortex	6	-25	-11	74	2.90	50

HM= controls men; HW= control women; p uncorrected ≤ 0.005 ; L= left; R= right; BA= Brodmann area.

Table 2b: Activations/Deactivations during performance of mental rotation versus control task in schizophrenia men and women ($p \leq 0.001$).

Condition	group	L/R	Brain region	BA	MNI coordinates			Z-score	Voxels
					X	Y	Z		
Activation	SZ-M	R	Superior parietal cortex	7	21	-70	53	3.12	135
		L	Superior frontal cortex	10	-28	56	25	2.78	24
		R	Middle frontal cortex	8	28	35	38	2.56	23
		L	Medial frontal cortex	10	0	56	14	2.54	28
Activation	SZ-W	R	Middle occipital cortex	19	42	-77	11	3.95	188
		R	Middle frontal cortex	6	32	0	60	3.94	918
		L	Inferior parietal cortex	40	-42	-39	42	3.38	209
		L	Superior parietal cortex	7	-28	-60	49	2.72	**
		L	Inferior frontal cortex	47	-46	21	-11	3.11	118
Deactivation	SZ-W	L	Superior frontal cortex	9	-10	56	28	2.91	434

SZ-M= schizophrenia men; SZ-W= schizophrenia women; p uncorrected; L= left; R= right; BA= Brodmann area.

Discussion Générale

A la suite d'une revue extensive et critique de la littérature sur les différences neuropsychométriques et neurocomportementales entre les hommes et les femmes de la population générale, on peut considérer que la performance neurocognitive et neurocomportementale de l'homme sain est supérieure à celle de la femme dans la population générale, en ce qui concerne les tâches des habiletés visuo-spatiales. Cette différence est manifeste lors d'épreuves sollicitant la rotation mentale à trois dimensions. Avec l'avènement de techniques d'exploration de l'activité cérébrale, à savoir le RTLP, la cartographie cérébrale par émission de positrons (PET scan), la neuroimagerie isotopique et plus récemment la neuroimagerie fonctionnelle permettant de localiser et d'évaluer le métabolisme oxydatif des structures neuronales lors d'une résonance magnétique, il a été possible de cibler les structures neuronales impliquées dans l'exécution des tests neuropsychométriques. Il fut ainsi démontré que l'homme et la femme n'utilisaient pas les mêmes structures corticales dans la réalisation des mêmes épreuves psychométriques.

Dans le domaine de la psychiatrie, les troubles psychotiques tel que la schizophrénie, vus leur morbidité et leur coût psychosocial importants, ont fait l'objet de plusieurs études visant à établir leur bases étiopathologiques (génétique/biologique, psychodynamique, environnemental écodynamique), les facteurs populationnels de risque et de prévention pour leur émergence, les approches thérapeutiques médicamenteuses, psychologiques et sociales les plus appropriées pour une réinsertion sociale humaniste de ces patients. La revue de littérature en schizophrénie indique une différence significative entre les hommes et les femmes quant à l'incidence et la prévalence de la maladie, l'âge d'apparition du premier épisode psychotique, la qualité de la réponse thérapeutique et ses

corrélats en termes de résistance à la thérapie médicamenteuse et de chronicité, les dommages structuraux du cerveau et finalement les perturbations des fonctions neurocognitives et comportementales. Un facteur de protection neurohormonal oestrogénique pourrait, en partie, expliquer la morbidité moindre de la schizophrénie chez la femme. En conclusion, il existe aussi, au même titre que dans la population normale, un dimorphisme sexuel dans la schizophrénie mais ce dimorphisme favorise le sexe féminin en cas de maladie. Il est aussi intéressant et troublant que les tests neuropsychologiques montrent chez les schizophrènes, à l'inverse des individus normaux, une meilleure performance de la femme. En d'autres termes, le dimorphisme sexuel observé dans la population normale semble inversé dans la schizophrénie. Malheureusement, pour cerner complètement le dimorphisme sexuel il eut fallu déterminer les circuits neuronaux impliqués dans les processus neurocognitifs du schizophrène et les études recensées n'avaient soit pas une méthodologie adéquate soit pas un échantillonnage adéquat.

L'étude décrite dans ce mémoire est actuellement la première à utiliser la tâche de rotation mentale pour évaluer simultanément chez le schizophrène et chez l'individu sain les différences, entre les sexes, de performance neurocognitive et d'activité neuronale engendrée.

Sur les variables comportementaux nos résultats indiquent une interaction entre les deux sexes et les deux populations échantillonnées. Cette interaction traduit une inversion du dimorphisme sexuel, à savoir que l'homme témoin sain démontre une performance supérieure à celle de la femme témoin mais que l'homme schizophrène démontre une performance inférieure à celle de la femme schizophrène. Cette réduction de performance

neurocognitive chez l'homme schizophrène par comparaison au témoin de sexe masculin, ne s'observe pas chez la femme.

Des biais de sélection des sujets étant peu probables vu l'absence de différences cliniquement et statistiquement significatives dans les caractéristiques sociodémographiques des quatre groupes de sujets, dans la sévérité symptomatologique et dans la médication neuroleptique des deux groupes de schizophrènes, nous suggérons que cette inversion du dimorphisme sexuel observé est intimement liée à la fonctionnalité du cerveau.

L'activité cérébrale induite par l'épreuve de rotation mentale, telle qu'évaluée avec la résonance magnétique fonctionnelle, indique un dimorphisme sexuel chez les sujets témoins volontaires. Les hommes montrent une activation pariétale prépondérante spécifiquement precunéale, pariétale inférieure et pariétale supérieure ainsi qu'une activation frontale moindre précentrale et corticale inférieure. A l'encontre des sujets témoins de sexe masculin, les femmes témoins présentent une activation préfrontale prépondérante spécifiquement au niveau du gyrus médian, du *gyrus* supérieur et du *gyrus* inférieur.

Chez les patients schizophrènes, l'activité cérébrale induite par l'épreuve de rotation mentale indique aussi un dimorphisme sexuel, dimorphisme qui est inversé par comparaison aux sujets témoins sains. Les femmes montrent une activation pariétale prépondérante spécifiquement precunéale et au niveau du gyrus pariétal supérieur et inférieur ainsi qu'une activation frontale moindre de la région inférieure. A l'encontre des sujets schizophrènes de sexe féminin, les schizophrènes de sexe masculin une activation frontale prépondérante au niveau du gyrus supérieur et du gyrus médian. En somme

l'inversion, chez le schizophrène, du dimorphisme sexuel, observée dans les tests de performance neurocognitifs, est aussi présente dans la fonctionnalité neurologique cérébrale.

Les résultats de cette étude supportent le concept, à savoir que la schizophrénie induit une certaine féminisation des hommes et une masculinisation des femmes. Notre mémoire confirme aussi l'existence, en schizophrénie, d'une inversion du dimorphisme sexuel cérébral normal, hypothèse avancée par Gur et al .

Comme l'âge du premier épisode psychotique, la prévalence et la sévérité de la schizophrénie semblent fortement associés au statut hormonal oestrogénique et androgénique, la plupart des chercheurs considèrent que l'œstrogène et la testostérone, par interférence avec le développement et le fonctionnement du cerveau sont, du moins en partie, responsables de l'inversion, chez le schizophrène, du dimorphisme sexuel.

Les hormones stéroïdiennes sécrétées par les organes périphériques, tels que le cortex surrénalien, les testicules et les ovaires, influencent en autres le développement du cerveau, sa différenciation sexuelle et les fonctions cognitives. Il existe une « superfamille » de récepteurs intracellulaires dans les neurones et dans les cellules gliales. Ces récepteurs, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, ostrogéniques, les androgéniques et à progestérone-, contribuent à la régulation de la fonction neuronale et gliale. Ils s'expriment de manière différente selon le sexe de l'individu.

Les hormones sexuelles jouent un rôle organisateur et structurant dans le développement cérébral du fœtus puis un rôle activateur et fonctionnel au cours de la vie.

Les effets organisationnels des hormones sexuelles sont permanents, mais leurs effets activateurs sont aigus et réversibles.

Les effets organisationnels des hormones sexuelles s'observent généralement avant la maturation cérébrale, la différenciation sexuelle s'étendant de la période prénatale jusqu'à la puberté. Les œstrogènes permettent, chez la femme, une maturation cérébrale plus rapide que celle des hommes. Chez l'homme, les connexions neuronales, la myélinisation axonale et la latéralisation des fonctions cérébrales sont plus tardives que celles des femmes. Ce retard justifie la vulnérabilité plus grande du cerveau masculin à des accidents pré ou périnataux, accidents pouvant entraîner des altérations cérébrales structurelles. Dans la schizophrénie, des altérations structurelles ont été mises en cause pour expliquer la présence de symptômes négatifs ou l'apparition précoce de la maladie .

La longueur de l'index (D2) par comparaison à celle de l'annulaire (D4) est sexuellement dimorphique. Les hommes ont en effet l'index légèrement plus court que l'annulaire, tandis que les femmes ont généralement l'index plus long que l'annulaire. Le quotient $D2/D4$ peut être estimé à partir de la 14^{ème} semaine de gestation. Ce quotient demeure par la suite relativement stable pendant le développement du fœtus. La détermination du rapport $D2/D4$ permet d'estimer indirectement l'influence des hormones sexuelles dans le développement cérébral. Ainsi, il semble qu'un quotient $D2/D4$ faible soit associé à des niveaux prénataux de testostérone élevés mais des niveaux d'œstrogène faibles, et un quotient $D2/D4$ élevé associé à des niveaux prénataux de testostérone faibles mais des niveaux d'œstrogène élevés . D'autres études ont observé, chez les patients schizophrènes, des altérations du dimorphisme sexuel observé dans la longueur des doigts . Une étude signale une anomalie du quotient $D2/D4$ chez des individus atteints de troubles

schizotypiques de la personnalité. Les chercheurs auraient observé, par comparaison à des sujets témoins sains, un phénotype D2 /D4 plus « féminin » chez les schizophrènes quel que soit leur sexe.

Comme la longueur de l'index est contrôlée par les œstrogènes et celle de l'annulaire par la testostérone, ces chercheurs proposent que les patientes schizophrènes ont un index plus long que celui des femmes du groupe témoin suite à des niveaux d'œstrogène élevés dans la période prénatale. Pour les schizophrènes, de sexe masculin, dont l'index est plus long que celui des hommes sains du groupe témoin, les chercheurs suggèrent que la différence pourrait être induite soit par des niveaux de testostérone faibles, soit par des niveaux d'œstrogène élevés, soit enfin à la combinaison de la variation de la testostérone et de celle de l'œstrogène. La conclusion générale de cette étude est que des niveaux fœtaux faibles du rapport androgènes/œstrogènes pourraient prédisposer à la schizophrénie. D'autres chercheurs ont rapporté que les femmes schizophrènes, par comparaison aux femmes saines, ont un index (D2) relativement plus court que leurs autres doigts. En revanche, chez le schizophrène et le témoin sain de sexe masculin, ces chercheurs n'ont pas observé de différences significatives dans la longueur des doigts. Leurs résultats viennent étayer l'hypothèse à savoir que les œstrogènes jouent un rôle neuroprotecteur pour le fœtus féminin et contribuent chez la femme à une expression et une évolution moins sévères de la schizophrénie. Un quotient D2/D4 atypique a été trouvé chez les personnes atteintes de troubles schizotypiques de la personnalité (TPS) mais exclusivement chez les hommes. Les chercheurs considèrent leurs résultats comme un indicateur d'une vulnérabilité accrue des fœtus masculins, par comparaison aux fœtus féminins, aux altérations hormonales gonadiques prénatales, aux altérations subséquentes du

dimorphisme sexuel dans les expressions comportementales et les risques de psychopathologies.

Toutes les anomalies dans les taux d'hormones sexuelles ont été considérées comme facteurs potentiels de prédisposition pour le développement ultérieur de la schizophrénie. Le nombre restreint des études et les inconsistances de leurs résultats ne permettent toutefois pas de spécifier laquelle ou lesquelles de ces hormones contribuent le plus au développement de la schizophrénie.

Il est possible que les altérations des niveaux d'œstrogènes et de testostérone aient des effets délétères importants au niveau cérébral, mais ces anomalies n'expliquent pas la susceptibilité différente de l'homme et de la femme. Il nous paraît possible que les fœtus de sexe masculin soient plus à risque de dommages développementaux lorsque les niveaux de testostérone sont inadéquats et les fœtus féminins plus à risque lorsque les niveaux d'œstrogène sont insuffisants. Ainsi, les anomalies hormonales peuvent contribuer à l'altération du dimorphisme sexuel à la fois sur le plan fonctionnel et sur le plan neuro-anatomique.

En plus de leurs actions purement hormonales, les stéroïdes gonadiques, et plus particulièrement les œstrogènes, ont été impliqués dans l'expression des affects et dans les fonctions cognitives. Des récepteurs à œstrogène ont été identifiés dans l'ensemble du cortex cérébral, dans le système limbique, l'hypothalamus, l'hypophyse, et ces récepteurs affectent les systèmes majeurs de neurotransmission à savoir le système dopaminergique, le système sérotoninergique et le système cholinergique. L'influence des œstrogènes sur l'expression et l'évolution de la schizophrénie a fait l'objet de plusieurs études au cours des deux dernières décennies. Il paraît surprenant que, sur la base de l'observation clinique, la

relation possible entre les taux d'œstrogènes et la schizophrénie a été évoquée déjà à l'époque de Kraepelin. Dans ses descriptions de la maladie, ce médecin avait déjà signalé que de nombreuses femmes schizophrènes présentaient des signes physiques de masculinisation et certaines anomalies anatomiques de leurs organes génitaux. Un peu plus tard, les anomalies du cycle menstruel furent considérées comme des causes possibles de la psychose, et l'existence d'un syndrome causé par une déficience œstrogénique fut postulée. Sur la base de cette présomption, de nombreuses ovariectomies furent pratiquées comme traitement des psychoses. Depuis le développement des antipsychotiques, l'irrégularité du cycle menstruel et l'aménorrhée furent considérés comme un effet secondaire des neuroleptiques puisque ces derniers induisent, par une rétroaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, de l'hyperprolactinémie. Des études récentes ont toutefois indiqué que l'occurrence d'hypo-œstrogénisme chez la femme schizophrène ne relève pas de la médication antipsychotique.

De nombreuses études épidémiologiques, neurochimiques et cliniques ont mis en évidence un rôle protecteur des œstrogènes dans la récurrence de la schizophrénie. Ainsi, lorsque les taux d'œstrogènes étaient élevés au cours d'une grossesse, on observait des indices de rechute schizophrénique faibles chez les femmes. Par contre, une exacerbation symptomatique s'observait durant le post-partum. On a également observé que les patientes schizophrènes présentaient une détérioration clinique durant la phase folliculaire de leur cycle menstruel alors que le niveau des œstrogènes est faible et une amélioration clinique durant la phase lutéinique alors que le niveau des œstrogènes est élevé.

D'une manière générale, les hommes et les femmes schizophrènes, par comparaison aux sujets témoins sains, montrent des niveaux d'œstrogène circulant faibles, ce qui suggère une relation entre la neuropathologie schizophrénique et les niveaux d'œstrogène.

Un autre stéroïde sexuel, la testostérone, possède, au même titre que les œstrogènes mais de manière moins étendue, des récepteurs au sein du système nerveux central, notamment dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. La testostérone a également été impliquée dans la modulation de l'affect, dans différentes fonctions cognitives, ainsi que dans la pathophysiologie de la schizophrénie. Une puberté tardive et des niveaux de testostérone faibles ont été décrits chez des schizophrènes de sexe masculin, mais des études ultérieures ont signalé, par rapport aux témoins, des niveaux de testostérone normaux. D'autres études récentes ont associé des niveaux anormaux de testostérone et d'autres hormones sexuelles à une symptomatologie spécifique. A titre d'exemple, des niveaux de testostérone et d'œstrogènes faibles ont été observés, indépendamment de leur sexe, chez des patients présentant une psychose aiguë. La testostérone étant principalement produite par les testicules, des niveaux sériques de testostérone libre ou totale faibles chez le schizophrène de sexe masculin reflètent certes une anomalie des ces gonades. Il est cependant important de souligner que les niveaux de testostérone et la sévérité symptomatique n'ont pas, chez les schizophrènes, montré une relation significative.

Chez le schizophrène, des niveaux sériques normaux de testostérone, de DHEAS, d'œstradiol et de cortisol ont été rapportés mais, chez les patients présentant des symptômes négatifs proéminents, des niveaux de testostérone et de DHEAS bas ont été observés lorsque comparés à ceux des patients présentant des symptômes positifs

proéminents . D'autres chercheurs ont signalé que la sévérité des symptômes négatifs est significativement corrélée de façon positive avec les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol et de façon négative avec les taux plasmatiques de testostérone. Ils signalent par ailleurs que, par comparaison aux témoins sains, les patients avec des symptômes négatifs modérés, à l'encontre de ceux qui présentent des symptômes négatifs légers ont des taux d'ACTH, de cortisol et de testostérone significativement différents. Ces chercheurs émettent l'hypothèse que la testostérone, au même titre que l'ACTH et le cortisol, pourrait jouer un rôle dans la sévérité des symptômes négatifs de la schizophrénie. Cette hypothèse est intéressante puisque d'autres chercheurs , ont observé une corrélation négative entre la sévérité des symptômes négatifs et les taux plasmatiques de testostérone totale et de testostérone libre. De façon similaire aux influences reconnues des niveaux d'œstrogènes au cours du développement, des menstruations, de la grossesse et de la ménopause sur l'évolution et le pronostic de la schizophrénie chez la femme, les niveaux anormaux de testostérone représentent, chez l'homme, le facteur qui affecte le plus sévèrement l'évolution de la schizophrénie.

La période de la différenciation sexuelle du cerveau correspond à la période critique pour le développement de la vulnérabilité à la schizophrénie. En conséquence, des niveaux anormaux de stéroïdes sexuels au cours de cette période intra-utérine peuvent contribuer non seulement à une altération du dimorphisme sexuel neural, mais aussi à une prédisposition à la schizophrénie. De plus, par leurs effets activateurs, les œstrogènes et la testostérone peuvent exacerber toute anomalie préexistante et induire, en interaction avec des facteurs endogènes et environnementaux, une séméiologie clinique et une évolution variables de la schizophrénie aussi bien chez la femme que chez l'homme.

La schizophrénie se présente sous des expressions cliniques si variées que l'on peut, encore aujourd'hui, se demander si elle représente nosologiquement une maladie unique ou plutôt un syndrome hétérogène de maladies. Une étude comparative de l'activation cérébrale induite par des tâches cognitives chez des patients paranoïdes, désorganisés, à prévalence de symptômes négatifs, etc., permettrait de caractériser les patrons « patterns » de fonctionnalité cérébrale et ainsi déterminer la sélectivité potentielle de chaque sous-groupe de schizophrènes.

L'évaluation de la tâche de rotation mentale, chez la femme schizophrène, à chacune des différentes phases du cycle menstruel nous permettrait d'évaluer l'influence des hormones sexuelles circulantes sur la performance du malade et de déterminer l'influence relative des œstrogènes et de la progestérone.

La testostérone interfère, dans la population générale, avec différentes fonctions cognitives et en particulier dans la performance de tâches de rotation mentale (Geschwind et Gataburda ; Hausmann M et al., 2000). Actuellement, notre équipe de recherche évalue, par comparaison à des témoins sains, l'influence potentielle de cette hormone sur la performance de patients schizophrènes soumis à une tâche de rotation mentale.

Le dimorphisme inversé du quotient D2/D4, observé chez les schizophrènes, pourrait, s'il était confirmé sur un échantillon validé préalablement en termes de puissance statistique, servir d'indicateur quant à la présence d'atteintes hormonales au cours de la gestation.

Conclusions :

En résumé, nous avons observé que le dimorphisme sexuel du schizophrène dans sa fonctionnalité cérébrale au cours d'une tâche de rotation mentale est complètement inversé

par comparaison au dimorphisme normal de la population générale. Les femmes schizophrènes présentent un patron d'activation cérébrale similaire à celui des hommes sains et les hommes schizophrènes un patron d'activation cérébrale similaire à celui des femmes saines. A cet égard, le présent mémoire témoigne de l'inversion, chez le schizophrène, du dimorphisme sexuel normal, aussi bien sur le plan neuro-anatomique que sur le plan de la performance cognitive.

L'objectif final de nos études vise à objectiver les structures et les mécanismes sous jacents aux altérations cognitives de la schizophrénie. Les paramètres validés serviront de modèles à l'élaboration et à la validation de programmes de réhabilitation cognitive et de traitements normatifs plus adaptés à la spécificité du patient schizophrène pour une meilleure qualité de vie tant sur le plan personnel, que sur le plan de sa réinsertion sociale et professionnelle.

Bibliographie

- Addington D, Addington J, Patten S (1996): Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 41:265-268.
- Agartz I, Marions O, Saaf J, Wahlund LO, Wetterberg L (1992a): Visual rating of magnetic resonance images of human cerebrospinal fluid spaces and white brain matter: relation to sex and age in healthy volunteers. *Magn Reson Imaging* 10:135-142.
- Agartz I, Saaf J, Wahlund LO, Wetterberg L (1992b): Quantitative estimations of cerebrospinal fluid spaces and brain regions in healthy controls using computer-assisted tissue classification of magnetic resonance images: relation to age and sex. *Magn Reson Imaging* 10:217-226.
- Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH (2006): Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 84:405-410.
- Albus M, Hubmann W, Mohr F, Scherer J, Sobizack N, Franz U, et al (1997): Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophr Res* 28:39-50.
- Alias AG (2000): Schizotypy and leadership: a contrasting model for deficit symptoms, and a possible therapeutic role for sex hormones. *Med Hypotheses* 54:537-552.
- Alivisatos B, Petrides M (1997): Functional activation of the human brain during mental rotation. *Neuropsychologia* 35:111-118.
- Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA (1989): Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 9:497-506.
- Alvir JM, Lieberman JA (1994): A reevaluation of the clinical characteristics of clozapine-induced agranulocytosis in light of the United States experience. *J Clin Psychopharmacol* 14:87-89.
- Andia AM, Zisook S, Heaton RK, Hesselink J, Jernigan T, Kuck J, et al (1995): Gender differences in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 183:522-528.
- Andreasen NC (1985): Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull* 11:380-389.
- Andreasen NC (1995): Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346:477-481.
- Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR (2005): Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441-449.
- Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S (1990): Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47:35-44.
- Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, et al (1994): Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* 272:1763-1769.

- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1997): Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349:1730-1734.
- Angermeyer MC, Goldstein JM, Kuehn L (1989): Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 19:365-382.
- APA A, American Psychiatry (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Arato M, Frecska E, Beck C, An M, Kiss H (2004): Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:191-194.
- Araya R, Lewis GH, Rojas G, Mann AH (2001): "Patient knows best"-detection of common mental disorders in Santiago, Chile: cross sectional study. *Bmj* 322:79-81.
- Arboleda-Florez J (1997): Consent in psychiatry. <http://cpamedicalorg/cpa/public2/papers/positionpapers/consenthtml>.
- Ashe PC, Berry MD, Boulton AA (2001): Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:691-707.
- Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li XM (2002): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus. *Brain Res* 956:126-135.
- Aylward E, Walker E, Bettes B (1984): Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 10:430-459.
- Baddeley AD (2001): Is working memory still working? *Am Psychol* 56:851-864.
- Baddeley AD, Hitch GJ (2000): Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *J Exp Child Psychol* 77:128-137.
- Barch DM, Csernansky JG, Conturo T, Snyder AZ (2002): Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol* 111:478-494.
- Barnes J, Howard RJ, Senior C, Brammer M, Bullmore ET, Simmons A, et al (2000): Cortical activity during rotational and linear transformations. *Neuropsychologia* 38:1148-1156.
- Barrera A, McKenna PJ, Berrios GE (2005): Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol Med* 35:121-132.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J (2001): Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:461-465.
- Bast T (2007): Toward an integrative perspective on hippocampal function: from the rapid encoding of experience to adaptive behavior. *Rev Neurosci* 18:253-281.
- Bast T, Wilson IA, Witter MP, Morris RG (2009): From rapid place learning to behavioral performance: a key role for the intermediate hippocampus. *PLoS Biol* 7:e1000089.
- Behl C (2002): Sex hormones, neuroprotection and cognition. *Prog Brain Res* 138:135-142.
- Bellodi L, Bussoleni C, Scorza-Smeraldi R, Grassi G, Zaccetti L, Smeraldi E (1986): Family study of schizophrenia: exploratory analysis for relevant factors. *Schizophr Bull* 12:120-128.

- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B, et al (2005a): Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 73:357-366.
- Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Pakrasi M, Eckstein-Mannspurger U, Haisch S, et al (2005b): Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophr Res* 74:125-134.
- Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C (2007): Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 37:1427-1436.
- Blanchard JJ, Bellack AS, Mueser KT (1994): Affective and social-behavioral correlates of physical and social anhedonia in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 103:719-728.
- Bleuler E (1911): *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig.
- Bozikas VP, Kosmidis MH, Kiosseoglou G, Karavatos A (2006): Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 47:136-143.
- Braff DL (1999): Connecting the "dots" of brain dysfunction in schizophrenia: what does the picture look like? *Arch Gen Psychiatry* 56:791-793.
- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999): Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156:596-602.
- Braver TS, Barch DM, Cohen JD (1999): Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 46:312-328.
- Brazo P, Marie RM, Halbecq I, Benali K, Segard L, Delamillieure P, et al (2002): Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 17:155-162.
- Bryant NL, Buchanan RW, Vldar K, Breier A, Rothman M (1999): Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 156:603-609.
- Bryden MP, Hecaen H, DeAgostini M (1983): Patterns of cerebral organization. *Brain Lang* 20:249-262.
- Caldwell CB, Gottesman, II (1990): Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 16:571-589.
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD (2002): Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:10789-10794.
- Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, et al (2000): The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 67:369-382.
- Carpenter PA, Just MA, Keller TA, Eddy W, Thulborn K (1999a): Graded functional activation in the visuospatial system with the amount of task demand. *J Cogn Neurosci* 11:9-24.
- Carpenter PA, Just MA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR (1999b): Time course of fMRI-activation in language and spatial networks during sentence comprehension. *Neuroimage* 10:216-224.
- Carter C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shoro-Celaya L (1996): Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 40:930-932.

- Chang SS, Renshaw DC (1986): Psychosis and pregnancy. *Compr Ther* 12:36-41.
- Childers SE, Harding CM (1990): Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:309-318.
- Chinchilla A (1996): *Las esquizofrenias*. Barcelona, España: Masson.
- Chinchilla A (2000): *Guia terapéutica de las esquizofrenias*. Barcelona, España: Masson
- Cirillo MA, Seidman LJ (2003): Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev* 13:43-77.
- Cohen MS, Kosslyn SM, Breiter HC, DiGirolamo GJ, Thompson WL, Anderson AK, et al (1996): Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain* 119 (Pt 1):89-100.
- Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L (1999): Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 156:1059-1064.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L (1999): Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 11:487-508.
- Cowell PE, Kostianovsky DJ, Gur RC, Turetsky BI, Gur RE (1996): Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:799-805.
- Crespo-Facorro B, Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2001): Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp* 12:219-231.
- Crow TJ (1995): Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:1011-1014; discussion 1019-1024.
- Crow TJ, Done DJ, Sacker A (1995): Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245:61-69.
- Crucian GP, Berenbaum SA (1998): Sex differences in right hemisphere tasks. *Brain Cogn* 36:377-389.
- Csernansky JG, Joshi S, Wang L, Haller JW, Gado M, Miller JP, et al (1998): Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:11406-11411.
- Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, et al (2002): Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry* 159:2000-2006.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A, Zandio M (2006): Insight dimensions and cognitive function in psychosis: a longitudinal study. *BMC Psychiatry* 6:26.
- Czlonkowska A, Ciesielska A, Joniec I (2003): Influence of estrogens on neurodegenerative processes. *Med Sci Monit* 9:RA247-256.
- Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC (1996): Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 153:1274-1279.
- Davidson M, Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Knobler HY, et al (1995): Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:197-207.

- de Haan L, Bakker JM (2004): Overview of neuropathological theories of schizophrenia: from degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology* 37:1-7.
- Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al (2007): Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 101:201-209.
- Dluzen DE (2005): Estrogen, testosterone, and gender differences. *Endocrine* 27:259-267.
- Donohoe G, Corvin A, Robertson IH (2005): Are the cognitive deficits associated with impaired insight in schizophrenia specific to executive task performance? *J Nerv Ment Dis* 193:803-808.
- Donohoe G, Corvin A, Robertson IH (2006): Evidence that specific executive functions predict symptom variance among schizophrenia patients with a predominantly negative symptom profile. *Cogn Neuropsychiatry* 11:13-32.
- Eichenbaum H (2000): Hippocampus: mapping or memory? *Curr Biol* 10:R785-787.
- Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, Palmer BW, Patterson T, Jeste DV (2003): The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 53:422-430.
- Evans JD, Negron AE, Palmer BW, Paulsen JS, Heaton RK, Jeste DV (1999): Cognitive deficits and psychopathology in institutionalized versus community-dwelling elderly schizophrenia patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:11-15.
- Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA (1997): Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 27:635-646.
- Farina G, Moretti G, Crivelli G (1981): [Psychopathology and clinical picture of symbiotic psychoses]. *Minerva Psichiatr* 22:215-225.
- Fatemi SH, Folsom TD (2009): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35:528-548.
- Fink G, Sumner BE, Rosie R, Grace O, Quinn JP (1996): Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 16:325-344.
- First MB, Spitzer, R.L., Gibbon, M., & Williams, J. (1996): *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* New York.
: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- Fischer H, Fransson P, Wright CI, Backman L (2004): Enhanced occipital and anterior cingulate activation in men but not in women during exposure to angry and fearful male faces. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:326-334.
- Fitzgerald P, de Castella A, Arya D, Simons WR, Eggleston A, Meere S, Kulkarni J (2009): The cost of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Australas Psychiatry* 17:265-272.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2008): A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 53:567-576.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1995): Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 29:261-276.
- Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR (1997): Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41:43-49.

- Foerster A, Lewis S, Owen M, Murray R (1991): Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 158:171-176.
- Folk MD, Luce RD (1987): Effects of stimulus complexity on mental rotation rate of polygons. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 13:395-404.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198.
- Frazier JA, Hodge SM, Breeze JL, Giuliano AJ, Terry JE, Moore CM, et al (2008): Diagnostic and sex effects on limbic volumes in early-onset bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:37-46.
- Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC (2004): Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry* 65:1372-1376.
- Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, et al (2008): Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 165:1024-1032.
- Friston KJ (1995): Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:361-370.
- Frith C (1991): Positron emission tomography studies of frontal lobe function: relevance to psychiatric disease. *Ciba Found Symp* 163:181-191; discussion 191-187.
- Frith U, Morton J, Leslie AM (1991): The cognitive basis of a biological disorder: autism. *Trends Neurosci* 14:433-438.
- Fucetola R, Seidman LJ, Kremen WS, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT (2000): Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 48:137-146.
- Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rossler A, Soddu G (1994): Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36:137-139.
- Gauthier I, Hayward WG, Tarr MJ, Anderson AW, Skudlarski P, Gore JC (2002): BOLD activity during mental rotation and viewpoint-dependent object recognition. *Neuron* 34:161-171.
- Gizewski ER, Krause E, Karama S, Baars A, Senf W, Forsting M (2006): There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: A fMRI study. *Exp Brain Res* 174:101-108.
- Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD (2003): Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:624-626.
- Goldberg TE, Gold JM, Torrey EF, Weinberger DR (1995): Lack of sex differences in the neuropsychological performance of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:883-888.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH (1987): Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 44:1008-1014.
- Goldman-Rakic PS (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:348-357.
- Goldner EM (2002): Psychiatric epidemiology: vibrant art and penetrating science. *Can J Psychiatry* 47:817-818.

- Goldstein JM (2006): Sex, hormones and affective arousal circuitry dysfunction in schizophrenia. *Horm Behav* 50:612-622.
- Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tsuang MT (1992): Gender and the familial risk for schizophrenia. Disentangling confounding factors. *Schizophr Res* 7:135-140.
- Goldstein JM, Link BG (1988): Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 22:141-155.
- Goldstein JM, Santangelo SL, Simpson JC, Tsuang MT (1990): The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia: a latent class analytic approach. *Schizophr Bull* 16:263-275.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Goodman JM, Koren D, Lee H, Weintraub S, Tsuang MT (1998): Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *Am J Psychiatry* 155:1358-1364.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr., et al (2001): Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11:490-497.
- Goldstein JM, Seidman LJ, O'Brien LM, Horton NJ, Kennedy DN, Makris N, et al (2002): Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 59:154-164.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Santangelo S, Knapp PH, Tsuang MT (1994): Are schizophrenic men at higher risk for developmental deficits than schizophrenic women? Implications for adult neuropsychological functions. *J Psychiatr Res* 28:483-498.
- Gootjes L, Bruggeling EC, Magnee T, Van Strien JW (2008): Sex differences in the latency of the late event-related potential mental rotation effect. *Neuroreport* 19:349-353.
- Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK (2005): Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 66:1016-1020.
- Gotzsche P (2009): Are new drugs for schizophrenia better than old ones? *Lancet* 373:1248; author reply 1249-1250.
- Goyal RO, Sagar R, Ammini AC, Khurana ML, Alias AG (2004): Negative correlation between negative symptoms of schizophrenia and testosterone levels. *Ann N Y Acad Sci* 1032:291-294.
- Green MF (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321-330.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26:119-136.
- Grigoriadis S, Seeman MV (2002): The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry* 47:437-442.
- Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP (2008): Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry* 49:523-529.
- Guillem F, Mendrek A, Lavoie ME, Pampoulova T, Stip E (2008): Sex differences in memory processing in schizophrenia: An event-related potential (ERP) study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*.

- Guillem F, Mendrek A, Lavoie ME, Pampoulova T, Stip E (2009): Sex differences in memory processing in schizophrenia: an event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:1-10.
- Guillem F, Mograss M (2005): Gender differences in memory processing: evidence from event-related potentials to faces. *Brain Cogn* 57:84-92.
- Gur RC, Gunning-Dixon FM, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RE (2002): Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:72-80.
- Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, et al (1991): Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:2845-2849.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, et al (2000a): Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:761-768.
- Gur RE, Kohler C, Turetsky BI, Siegel SJ, Kaner SJ, Bilker WB, et al (2004): A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55:512-517.
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, et al (2000b): Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:769-775.
- Gureje O, Bamidele RW (1998): Gender and schizophrenia: association of age at onset with antecedent, clinical and outcome features. *Aust N Z J Psychiatry* 32:415-423.
- Habas C (2009): Functional Imaging of the Deep Cerebellar Nuclei: A Review. *Cerebellum*.
- Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD (2009): Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci* 29:8586-8594.
- Hafner H, an der Heiden W, Hambrecht M, Riecher-Rossler A, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B (1993): [A chapter in systematic schizophrenia research--the search for causal explanations for sex differences in age of onset]. *Nervenarzt* 64:706-716.
- Hafner H, Hambrecht M, Loffler W, Munk-Jorgensen P, Riecher-Rossler A (1998): Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med* 28:351-365.
- Halari R, Sharma T, Hines M, Andrew C, Simmons A, Kumari V (2006): Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women. *Exp Brain Res* 169:1-14.
- Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA (1993): Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 33:207-209.
- Halpern DF (2000): Mapping cognitive processes onto the brain: mind the gap. *Brain Cogn* 42:128-130.
- Hambrecht M, Maurer K, Hafner H (1992): Gender differences in schizophrenia in three cultures. Results of the WHO collaborative study on psychiatric disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 27:117-121.
- Hambrecht M, Riecher-Rossler A, Fatkenheuer B, Louza MR, Hafner H (1994): Higher morbidity risk for schizophrenia in males: fact or fiction? *Compr Psychiatry* 35:39-49.

- Hampson E (1990): Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 14:26-43.
- Hannerz H, Borga P, Borritz M (2001): Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health* 115:328-337.
- Harasty J, Double KL, Halliday GM, Kril JJ, McRitchie DA (1997): Language-associated cortical regions are proportionally larger in the female brain. *Arch Neurol* 54:171-176.
- Harris IM, Egan GF, Sonkkila C, Tochon-Danguy HJ, Paxinos G, Watson JD (2000): Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain* 123 (Pt 1):65-73.
- Harvey CA (1996): The Camden schizophrenia surveys. I. The psychiatric, behavioural and social characteristics of the severely mentally ill in an inner London health district. *Br J Psychiatry* 168:410-417.
- Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, et al (1998): Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 155:1080-1086.
- Harvey PD, Jacobsen H, Mancini D, Parrella M, White L, Haroutunian V, Davis KL (2000): Clinical, cognitive and functional characteristics of long-stay patients with schizophrenia: a comparison of VA and state hospital patients. *Schizophr Res* 43:3-9.
- Harvey PD, Moriarty PJ, Bowie C, Friedman JI, Parrella M, White L, Davis KL (2002): Cortical and subcortical cognitive deficits in schizophrenia: convergence of classifications based on language and memory skill areas. *J Clin Exp Neuropsychol* 24:55-66.
- Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY (1993): Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 13:383-390.
- Hausmann M, Slabbekoorn D, Van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gunturkun O (2000): Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 114:1245-1250.
- Hayashi N, Igarashi Y, Yamashina M, Suda K (2002): Is there a gender difference in a factorial structure of the positive and negative syndrome scale? A test by structural equation modeling. *Psychopathology* 35:28-35.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM (1998): Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1:318-323.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426-445.
- Hendrick V, Altshuler LL, Burt VK (1996): Course of psychiatric disorders across the menstrual cycle. *Harv Rev Psychiatry* 4:200-207.
- Heun R, Maier W (1993): The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 181:220-226.
- Hofer A, Siedentopf CM, Ischebeck A, Rettenbacher MA, Verius M, Felber S, Fleischhacker WW (2006): Gender differences in regional cerebral activity during the perception of emotion: a functional MRI study. *Neuroimage* 32:854-862.

- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE (1992): Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 149:898-903.
- Hoff AL, Wieneke M, Faustman WO, Horon R, Sakuma M, Blankfeld H, et al (1998): Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 155:1437-1439.
- Honey GD, Bullmore ET, Sharma T (2000): Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage* 12:495-503.
- Huber TJ, Borsutzky M, Schneider U, Emrich HM (2004): Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 109:269-274.
- Huber TJ, Tettenborn C, Leifke E, Emrich HM (2005): Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology* 30:111-114.
- Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L (2006): Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia* 44:1575-1583.
- Hultman CM, Ohman A, Cnattingius S, Wieselgren IM, Lindstrom LH (1997): Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 170:128-133.
- Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM (1998): Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 28:463-473.
- Jablensky AV, Kalaydjieva LV (2003): Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *Am J Psychiatry* 160:425-429.
- James AC, James S, Smith DM, Javaloyes A (2004): Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1023-1029.
- Janzarik W (2000): *The concept of schizophrenia: history and problems*. Barcelona: Masson.
- Jauhar S (2009): Are new drugs for schizophrenia better than old ones? *Lancet* 373:1249; author reply 1249-1250.
- Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, et al (2003): Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 160:1305-1312.
- Jimenez J M-MA, Corcoran C, Fahim C, Karama S, Beauregard M, Lévesque J, Mensour M, Stip E, Mendrek A. (Schizophrenia Research 2008): Laterality in grey matter densities of the frontal lobe in men and women with schizophrenia: A voxel-based morphometry study *Schizophrenia Research* 98:38-39.
- Jimenez J, Mancini-Marie A, Mendrek A (2009): The case for not combining men and women in neurocognitive studies for schizophrenia. *Schizophr Res* 108:293-294.
- Johnstone EC, Owens DG, Gold A, Crow TJ, Macmillan JF (1984): Schizophrenic patients discharged from hospital--a follow-up study. *Br J Psychiatry* 145:586-590.
- Jordan K, Heinze HJ, Lutz K, Kanowski M, Jancke L (2001): Cortical activations during the mental rotation of different visual objects. *Neuroimage* 13:143-152.
- Jordan K, Wustenberg T, Heinze HJ, Peters M, Jancke L (2002): Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia* 40:2397-2408.

- Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, et al (2002): Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br J Psychiatry Suppl* 43:s38-44.
- Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR (2005): Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 187:516-522.
- Kalisz A, Cechnicki A (2001): [Gender related prognostic factors in the first admission of DSM-III schizophrenic patients]. *Psychiatr Pol* 35:951-963.
- Kay SR (1990): Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. *Psychiatr Q* 61:163-178.
- Kay SR, Fiszbein A, Lindenmayer JP, Opler LA (1986a): Positive and negative syndromes in schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatr Scand* 74:507-518.
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986b): Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 149:439-448.
- Kelly BD, Lane A, Lawyer G, Agartz I, McNeil TF, Henriksson KM, Nesvag R (2008): Craniofacial dysmorphology and cortical thickness in men with schizophrenia. *Schizophr Res* 103:322-323.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C (1987): Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 150:662-673.
- Kendler KS, Walsh D (1995): Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. *Br J Psychiatry* 167:184-192.
- Kessler KA, Waletzky JP (1981): Clinical use of the antipsychotics. *Am J Psychiatry* 138:202-209.
- Killgore WD, Oki M, Yurgelun-Todd DA (2001): Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport* 12:427-433.
- Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2001): Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport* 12:2543-2547.
- Kirov G, Jones PB, Harvey I, Lewis SW, Toone BK, Rifkin L, et al (1996): Do obstetric complications cause the earlier age at onset in male than female schizophrenics? *Schizophr Res* 20:117-124.
- Kline NS BJ, Cooper TB, Esser AH, Hackett E, Vestergaard P (1968): A controlled seven years study of endocrine and other indices in drug treated chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand Suppl*:7-75.
- Ko YH, Jung SW, Joe SH, Lee CH, Jung HG, Jung IK, et al (2007): Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 32:385-391.
- Kolakowska T, Williams AO, Arden M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, Mandelbrote BM (1985): Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 146:229-239.
- Konnecke R, Hafner H, Maurer K, Loffler W, an der Heiden W (2000): Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women. *Schizophr Res* 44:81-93.
- Kopala L, Clark C, Hurwitz TA (1989): Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 146:1320-1322.

- Kosslyn SM, DiGirolamo GJ, Thompson WL, Alpert NM (1998): Mental rotation of objects versus hands: neural mechanisms revealed by positron emission tomography. *Psychophysiology* 35:151-161.
- Kosslyn SM, Thompson WL, Wraga M, Alpert NM (2001): Imagining rotation by endogenous versus exogenous forces: distinct neural mechanisms. *Neuroreport* 12:2519-2525.
- Kozaki T, Yasukouchi A (2009): Sex differences on components of mental rotation at different menstrual phases. *Int J Neurosci* 119:59-67.
- Kraepelin E (1893): *Psychiatrie*. Leipzig: J. A. Barth
- Kulkarni J (2009): Oestrogen--a new treatment approach for schizophrenia? *Med J Aust* 190:S37-38.
- Kunugi H, Nanko S, Takei N, Saito K, Hayashi N, Kazamatsuri H (1995): Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 152:450-452.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5675-5679.
- Labelle A, Light M, Dunbar F (2001): Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can J Psychiatry* 46:534-541.
- Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L (1996a): First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 22:257-269.
- Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC (1996b): First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull* 22:241-256.
- Lauriello J, Hoff A, Wieneke MH, Blankfeld H, Faustman WO, Rosenbloom M, et al (1997): Similar extent of brain dysmorphology in severely ill women and men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:819-825.
- Leff J (1994a): Stress reduction in the social environment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 384:133-139.
- Leff J (1994b): Working with the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry Suppl*:71-76.
- Leung A, Chue P (2000): Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 401:3-38.
- Levine ME, Stern RM (2002): Spatial task performance, sex differences, and motion sickness susceptibility. *Percept Mot Skills* 95:425-431.
- Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, et al (1999): Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 156:1105-1107.
- Lewine R, Haden C, Caudle J, Shurett R (1997): Sex-onset effects on neuropsychological function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:51-61.
- Lewine RR (1981): Sex differences in schizophrenia: timing or subtypes? *Psychol Bull* 90:432-434.
- Lewine RR, Walker EF, Shurett R, Caudle J, Haden C (1996): Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 153:1178-1184.

- Lewis R (2004): Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 29:102-113.
- Liddle PF (1987): Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 17:49-57.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R (2001a): Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49:487-499.
- Lieberman JA (1999): Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 46:729-739.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J (2001b): The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 50:884-897.
- Lindelius R (1970): A study of schizophrenia. A clinical, prognostic and family investigation. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 216:1-125.
- Lindstrom E, von Knorring L (1994): Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. *Acta Psychiatr Scand* 89:274-278.
- Linn MC, Petersen AC (1985): Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Dev* 56:1479-1498.
- Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ (2009): The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65:503-509.
- Liu SK, Hwu HG, Chen WJ (1997): Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophr Res* 25:211-219.
- Llorca PM (2008): Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 161:235-247.
- Llorca PM, Lancon C, Lancrenon S, Bayle FJ, Caci H, Rouillon F, Gorwood P (2009): The "Functional Remission of General Schizophrenia" (FROGS) scale: Development and validation of a new questionnaire. *Schizophr Res*.
- Loeber RT, Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2001): Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:952-954.
- Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT (2004): 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev* 77:23-28.
- MacDonald AW, Schulz SC (2009): What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull* 35:493-508.
- Mancini-Marie A CC, Jimenez J, Fahim C, Karama S, Beauregard M, Lévesque J, Mensour B, Stip E, Mendrek A. (2008): Differences in grey matter density in frontal lobe regions in men and women with schizophrenia *Schizophrenia Research* 98:39-40.
- Mancini-Marie Adham JJ, Corcoran Cheryl, Stip Emmanuel, Rinaldi Melissa, Mendrek Adrianna. (2008): Reversed sexual dimorphism: parietal cortex grey matter density in women and men with schizophrenia compared to matched healthy controls using 3 tesla MRI. *Schizophrenia Research* 102:71.
- Marenco S, Weinberger DR (2000): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 12:501-527.

- Marneros A (1984): Frequency of occurrence of Schneider's first rank symptoms in Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234:78-82.
- Marshall DA, Simpson KN, Norton EC, Biddle AK, Youle M (2000): Measuring the effect of clinical guidelines on patient outcomes. *Int J Technol Assess Health Care* 16:1013-1023.
- Marshall DL, Hazlet TK, Gardner JS, Blough DK (2002): Neuroleptic drug exposure and incidence of tardive dyskinesia: a records-based case-control study. *J Manag Care Pharm* 8:259-265.
- Marshall M, Rathbone J (2006): Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004718.
- Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A (2001): Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:148-157.
- McBride T, Moberg PJ, Arnold SE, Mozley LH, Mahr RN, Gibney M, et al (2002): Neuropsychological functioning in elderly patients with schizophrenia and Alzheimer's disease. *Schizophr Res* 55:217-227.
- McGlashan TH, Bardenstein KK (1990): Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 16:319-329.
- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004): A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2:13.
- McGrath JJ, Saha S (2007): Thought experiments on the incidence and prevalence of schizophrenia "under the influence" of cannabis. *Addiction* 102:514-515; discussion 516-518.
- McKay AP, McKenna PJ, Bentham P, Mortimer AM, Holbery A, Hodges JR (1996): Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 39:929-937.
- McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD (1990): Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 20:967-972.
- McNeil TF, Cantor-Graae E, Blennow G (1996): Do 'clumsy' fetuses cause labor and delivery complications?: A study of offspring at risk for psychosis. *Schizophr Res* 22:85-88.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jager M, Teipel SJ, et al (2008a): Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 104:44-60.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C, Bottlender R, Schmitt GJ, McGuire P, et al (2008b): Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 102:150-162.
- Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ (2001): Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 51:317-324.
- Meltzer ES, Kumar R (1985): Puerperal mental illness, clinical features and classification: a study of 142 mother-and-baby admissions. *Br J Psychiatry* 147:647-654.
- Mendrek A (2007a): Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: evidence and speculations. *Med Hypotheses* 69:896-902.
- Mendrek A (2007b): [Sexual dimorphism in schizophrenia]. *Sante Ment Que* 32:351-365.

- Mendrek A, Mancini-Marie A, Fahim C, Stip E (2007): Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 41:136-141.
- Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC (2005): Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 162:495-506.
- Milivojevic B, Hamm JP, Corballis MC (2009): Functional neuroanatomy of mental rotation. *J Cogn Neurosci* 21:945-959.
- Mishara AL, Goldberg TE (2004): A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55:1013-1022.
- Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA (2003): Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 3:27-39.
- Moberg PJ, Roalf DR, Gur RE, Turetsky BI (2004): Smaller nasal volumes as stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:2314-2316.
- Moffat SD (2005): Effects of testosterone on cognitive and brain aging in elderly men. *Ann N Y Acad Sci* 1055:80-92.
- Mohamed S, Fleming S, Penn DL, Spaulding W (1999a): Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions. *J Nerv Ment Dis* 187:525-531.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999b): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 56:749-754.
- Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS (2008): Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:978-987.
- Molina V, Solera S, Sanz J, Sarramea F, Luque R, Rodriguez R, et al (2009): Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Res* 173:88-93.
- Mortensen PB, Juel K (1993): Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 163:183-189.
- Mueser KT, McGurk SR (2004): Schizophrenia. *Lancet* 363:2063-2072.
- Muller JL, Roder CH, Schuierer G, Klein H (2002): Motor-induced brain activation in cortical, subcortical and cerebellar regions in schizophrenic inpatients. A whole brain fMRI fingertapping study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:421-426.
- Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, Daly E, Mentis MJ, Pietrini P, et al (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. *Arch Gen Psychiatry* 53:585-594.
- Murray RM (1994): Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry Suppl*:6-12.
- Murray RM, Van Os J (1998): Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 18:2S-4S.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK (2004): Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72:29-39.

- O'Carroll RE, Russell HH, Lawrie SM, Johnstone EC (1999): Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychol Med* 29:105-112.
- Oades RD, Schepker R (1994): Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 19:373-385.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5951-5955.
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
- Opler LA, White L, Caton CL, Dominguez B, Hirshfield S, ShROUT PE (2001): Gender differences in the relationship of homelessness to symptom severity, substance abuse, and neuroleptic noncompliance in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 189:449-456.
- Ostlund H, Keller E, Hurd YL (2003): Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1007:54-63.
- Ozawa H (2005): Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch* 72:316-325.
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, et al (1997): Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11:437-446.
- Paradiso S, Robinson RG, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD (2003): Regional cerebral blood flow changes during visually induced subjective sadness in healthy elderly persons. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15:35-44.
- Park S, Holzman PS (1992): Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49:975-982.
- Park S, Holzman PS (1993): Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 11:55-61.
- Parkin AJ (1998): The central executive does not exist. *J Int Neuropsychol Soc* 4:518-522.
- Paus T, Otaky N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, D'Avirro D, et al (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. *J Comp Neurol* 376:664-673.
- Pedersen CB, Mortensen PB (2001): Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br J Psychiatry* 179:46-52.
- Perlick D, Mattis S, Stastny P, Teresi J (1992): Gender differences in cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 8:69-73.
- Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ (1991): Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 148:231-235.
- Peters M, Manning JT, Reimers S (2007): The effects of sex, sexual orientation, and digit ratio (2D:4D) on mental rotation performance. *Arch Sex Behav* 36:251-260.
- Peuskens J, Demily C, Thibaut F (2005): Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Clin Ther* 27 Suppl A:S25-37.

- Phillips K, Silverman I (1997): Differences in the relationship of menstrual cycle phase to spatial performance on two- and three-dimensional tasks. *Horm Behav* 32:167-175.
- Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olie JP, Krebs MO (2008): The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 34:155-172.
- Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, Kieseppa T, Haukka J, Kaprio J, et al (2005): Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58:930-936.
- Podzebenko K, Egan GF, Watson JD (2002): Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 15:547-558.
- Pogue-Geile MF, Harrow M (1985): Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 11:427-439.
- Procopio M, Davies RJ, Marriott P (2006): The hormonal environment in utero as a potential aetiological agent for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:77-81.
- Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA (1999): Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 156:1590-1595.
- Rajji TK, Mulsant BH (2008): Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 102:122-140.
- Raven J, Raven, J.C. and Court, J.H. (1998): *Manual for Raven's Advanced Progressive Matrices* Oxford: Oxford Psychologists Press.
- Rector NA, Seeman MV (1992): Auditory hallucinations in women and men. *Schizophr Res* 7:233-236.
- Reite M, Sheeder J, Teale P, Adams M, Richardson D, Simon J, et al (1997): Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Arch Gen 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 Psychiatr Scand* 84:489-496.
- Rinieris P, Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C (1985): A psychoendocrine study in male paranoid schizophrenics with delusional ideas of homosexual content. *Acta Psychiatr Scand* 72:309-314.
- Roberts JE, Bell MA (2000): Sex differences on a mental rotation task: variations in electroencephalogram hemispheric activation between children and college students. *Dev Neuropsychol* 17:199-223.
- Ruggiero G, Sergi I, Iachini T (2008): Gender differences in remembering and inferring spatial distances. *Memory* 16:821-835.
- Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S (1999): Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *Br J Psychiatry* 175:416-421.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2:e141.
- Salokangas RK (1983): Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 142:145-151.

- Sartorius N, Jablensky A (1976): Transcultural studies of schizophrenia. *WHO Chron* 30:481-485.
- Save E, Poucet B (2000): Hippocampal-parietal cortical interactions in spatial cognition. *Hippocampus* 10:491-499.
- Sawa A, Snyder SH (2002): Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science* 296:692-695.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al (1991): Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 48:618-624.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD (1995): Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 61:129-135.
- Schoning S, Engelien A, Kugel H, Schafer S, Schiffbauer H, Zwitserlood P, et al (2007): Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia* 45:3203-3214.
- Schubert EW, Blennow G, McNeil TF (1996): Wakefulness and arousal in neonates born to women with schizophrenia: diminished arousal and its association with neurological deviations. *Schizophr Res* 22:49-59.
- Seeman MV (1982): Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 27:107-112.
- Seeman MV (1985a): Clinical and demographic correlates of neuroleptic response. *Can J Psychiatry* 30:243-245.
- Seeman MV (1985b): Symposium: gender and schizophrenia. *Can J Psychiatry* 30:311-312.
- Seeman MV (1996): The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 21:123-127.
- Seeman MV (1997): Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641-1647.
- Seeman MV (1998): Narratives of twenty to thirty year outcomes in schizophrenia. *Psychiatry* 61:249-261.
- Seeman MV, Lang M (1990): The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16:185-194.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, et al (2002): Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 59:839-849.
- Seidman LJ, Goldstein JM, Goodman JM, Koren D, Turner WM, Faraone SV, Tsuang MT (1997): Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry* 42:104-115.
- Shallice T (1982): Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298:199-209.
- Shepard RN, Hurwitz S (1984): Upward direction, mental rotation, and discrimination of left and right turns in maps. *Cognition* 18:161-193.
- Shepard RN, Metzler J (1971): Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 171:701-703.

- Sherwin BB (1998): Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 217:17-22.
- Sherwin BB (2005): Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann N Y Acad Sci* 1052:3-10.
- Sherwin BB (2006): Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience* 138:1021-1026.
- Shirayama Y, Hashimoto K, Suzuki Y, Higuchi T (2002): Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 58:69-74.
- Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC (1992): Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7:225-231.
- Siegel-Hinson RI, McKeever WF (2002): Hemispheric specialisation, spatial activity experience, and sex differences on tests of mental rotation ability. *Laterality* 7:59-74.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC (2003): Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1809-1816.
- Sitzer DI, Twamley EW, Patterson TL, Jeste DV (2008): Multivariate predictors of social skills performance in middle-aged and older out-patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychol Med* 38:755-763.
- Spence RD, Zhen Y, White S, Schlinger BA, Day LB (2009): Recovery of motor and cognitive function after cerebellar lesions in a songbird: role of estrogens. *Eur J Neurosci* 29:1225-1234.
- Spindler KA, Sullivan EV, Menon V, Lim KO, Pfefferbaum A (1997): Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 27:1-10.
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35:509-527.
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA (2009): Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 32:413-434.
- Szeszko PR, Gunning-Dixon F, Ashtari M, Snyder PJ, Lieberman JA, Bilder RM (2003): Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:450-459.
- Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al (1995): Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:698-703.
- Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE (1996): Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:519-525.
- Tagaris GA, Kim SG, Strupp JP, Andersen P, Ugurbil K, Georgopoulos AP (1996): Quantitative relations between parietal activation and performance in mental rotation. *Neuroreport* 7:773-776.
- Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, Hagino H, Yamashita I, Nohara S, et al (2003): Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 53:593-600.
- Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Hagino H, Kawasaki Y, Yamashita I, et al (2004): Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders. A magnetic resonance imaging study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:273-280.

- Takei N, Mortensen PB, Klaening U, Murray RM, Sham PC, O'Callaghan E, Munk-Jorgensen P (1996): Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 40:817-824.
- Takei N, Murray RM (1994): Prenatal influenza and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 165:833-834.
- Takei N, Van Os J, Murray RM (1995): Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia: a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res* 29:435-445.
- Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW (2002): Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:146-153.
- Thomsen T, Hugdahl K, Ersland L, Barndon R, Lundervold A, Smievoll AI, et al (2000): Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Med Sci Monit* 6:1186-1196.
- Torgalsboen AK (1999a): Comorbidity in schizophrenia: a prognostic study of personality disorders in recovered and non-recovered schizophrenia patients. *Scand J Psychol* 40:147-152.
- Torgalsboen AK (1999b): Full recovery from schizophrenia: the prognostic role of premorbid adjustment, symptoms at first admission, precipitating events and gender. *Psychiatry Res* 88:143-152.
- Uecker A, Obrzut JE (1993): Hemisphere and gender differences in mental rotation. *Brain Cogn* 22:42-50.
- Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Marquez M (2001): Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry* 42:301-305.
- van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al (2006): Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 113:91-95.
- Vanrie J, Beatse E, Wagemans J, Sunaert S, Van Hecke P (2002): Mental rotation versus invariant features in object perception from different viewpoints: an fMRI study. *Neuropsychologia* 40:917-930.
- Varga M, Magnusson A, Flekkoy K, David AS, Opjordsmoen S (2007): Clinical and neuropsychological correlates of insight in schizophrenia and bipolar I disorder: does diagnosis matter? *Compr Psychiatry* 48:583-591.
- Verdoux H, Bourgeois M (1993): [Obstetrical complications and schizophrenia. Comparative study of obstetric antecedents in schizophrenic and bipolar patients]. *Encephale* 19:313-320.
- Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al (1997): Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154:1220-1227.
- Vingerhoets G, Santens P, Van Laere K, Lahorte P, Dierckx RA, De Reuck J (2001): Regional brain activity during different paradigms of mental rotation in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 13:381-391.
- Vogel JJ, Bowers CA, Vogel DS (2003): Cerebral lateralization of spatial abilities: a meta-analysis. *Brain Cogn* 52:197-204.
- Voyer D, Voyer S, Bryden MP (1995): Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull* 117:250-270.
- Walder DJ, Andersson TL, McMillan AL, Breedlove SM, Walker EF (2006): Sex differences in digit ratio (2D:4D) are disrupted in adolescents with schizotypal

- personality disorder: altered prenatal gonadal hormone levels as a risk factor. *Schizophr Res* 86:118-122.
- Walker E, Lewine RJ (1988): The positive/negative symptom distinction in schizophrenia. Validity and etiological relevance. *Schizophr Res* 1:315-328.
- Walters GD (1984): Empirically derived characteristics of psychiatric inpatients with DSM-III diagnoses of schizophreniform disorder. *J Abnorm Psychol* 93:71-79.
- Warnick EL, Allen DN (2005): Verbal and spatial working memory differences among individuals with familial and non-familial risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 77:361-362.
- Watt DC, Katz K, Shepherd M (1983): The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 13:663-670.
- Wechsler D (1939): *The measurement of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Weiss AP, Schacter DL, Goff DC, Rauch SL, Alpert NM, Fischman AJ, Heckers S (2003a): Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:48-55.
- Weiss E, Siedentopf CM, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, et al (2003b): Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 344:169-172.
- Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, et al (2003c): Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 352:191-194.
- WHO OHW (2001): *Mental health : new understanding, new hope*. Geneva, Switzerland.
- Wible CG, Lee K, Molina I, Hashimoto R, Preus AP, Roach BJ, et al (2009): fMRI activity correlated with auditory hallucinations during performance of a working memory task: data from the FBIRN consortium study. *Schizophr Bull* 35:47-57.
- Woods SW (2003): Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64:663-667.
- Wrase J, Klein S, Gruesser SM, Hermann D, Flor H, Mann K, et al (2003): Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 348:41-45.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Mellers J, Bullmore ET (2000a): Testing for laterality differences in regional brain volumes. *Arch Gen Psychiatry* 57:511-512.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000b): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:16-25.
- Yassa R, Jeste DV (1992): Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 18:701-715.
- Young DA, Davila R, Scher H (1993): Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 10:117-124.
- Young MA, Meltzer HY (1980): The relationship of demographic, clinical, and outcome variables to neuroleptic treatment requirements. *Schizophr Bull* 6:88-101.

- Yu Q, Tang Y, Li J, Lu Q, Wang H, Sui D, et al (2009): Sex differences of event-related potential effects during three-dimensional mental rotation. *Neuroreport* 20:43-47.
- Zacks JM, Ollinger JM, Sheridan MA, Tversky B (2002): A parametric study of mental spatial transformations of bodies. *Neuroimage* 16:857-872.
- Zhang-Wong JH, Seeman MV (2002): Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health* 5:93-98.
- Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF (1995): A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378:68-70.
- Zigler E, Levine J (1981): Age on first hospitalization of schizophrenics: a developmental approach. *J Abnorm Psychol* 90:458-467.

