

# Şizofrenide Cinsiyet Farklılıkları: Bir gözden geçirme

Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU\*, Nesrin TOMRUK\*, Nihat ALPAY\*

## ÖZET

Şizofreni yaşam boyu süren, heterojen bir psikotik hastalıktır. Şizofrenide prodromal dönem, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, fenomenoloji, gidiş ve sonlanış, tedaviye yanıt ve beyin görüntüleme bulgularında çarpıcı cinsiyet farklılıkları bildirilmektedir. Ancak bu konudaki çalışmaların çoğunda, kronik olguların seçilmesi, retrospektif nitelik ve örneklerde erkek olguların kadınlardan sayıca fazla oluşu gibi metodolojik kısıtlılıklar sözkonusudur. Şizofren erkeklerde hastalık başlangıcı daha erken, negatif semptomlar daha fazla, tedaviye yanıt daha az, obstetrik komplikasyonlar ve beyin görüntüleme incelemelerinde anomali varlığı daha sıktır. Kadın şizofrenlerde ise ailede psikoz öyküsü daha fazla, premorbid işlevsellik, sosyal ve meslek uyumu ve prognoz daha iyidir. Şizofrenide bildirilen cinsiyet farklılıklarının, normal cinsel demorfizmin ötesinde, doğrudan hastalığın etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu konuda yapılacak yeni çalışmalar, hastalığın daha iyi anlaşılabilmesine de büyük katkı sağlayacaktır. Bu makalede şizofrenideki cinsiyet farklılıklarına ilişkin güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, cinsiyet farklılıkları, semptomatoloji, prognoz

*Düşünen Adam*; 1998, 11 (2): 22-32

## SUMMARY

Schizophrenia is a chronic psychotic illness with considerable heterogeneity. Significant gender differences in schizophrenia have been reported in premorbid adjustment, age at onset, familial risk, phenomenology, course and outcome, treatment response and neuroimaging studies. However, most of the schizophrenia research studies have various shortcomings in sampling (chronic subjects, male predominance), diagnostic criteria and design characteristics (retrospective nature). Schizophrenic men have an earlier age at onset, more negative symptoms, poorer response to treatment, more maternal obstetric complications and structural brain abnormalities. Schizophrenic women have higher levels of premorbid adjustment and psychosocial functioning; they have a better course and outcome. They also tend to have a higher risk for schizophrenia spectrum disorders among their first-degree relatives. Gender differences in schizophrenia, beyond reflecting normal sexual dimorphism, is believed to be directly related to the etiopathogenesis of the disorder. An understanding of these differences may provide clues to the nature of schizophrenia and thus are important to consider in future research endeavors. In this article, implications of the role of gender for schizophrenia are discussed.

**Key words:** Schizophrenia, gender differences, symptomatology, prognosis

## GİRİŞ

Şizofreni epizodik gidişli ve sonlanmasında belirgin farklılıklar görülebilen, yaşam boyu süren psikotik

bir hastalıktır. Şizofrenide prodromal dönem ve başlangıç, aile öyküsü, klinik görünüm ve semptomlar, gidiş, kısa ve uzun dönemde sonlanış, tedavi yanıtı ve beyin görüntüleme bulguları açısından çeşitli çar-

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

pıcı cinsiyet farklılıkları bildirilmektedir. Bu cinsiyet farklılıklarının bir kısmı normal cinsel dimorfizmi yansıtmaktan öte, altta yatan şizofreni biyolojisine ait etmenler sonucu olabilir (1).

Hastalığın heterojen oluşunu açıklamaya yönelik biyolojik temelli mekanizmalar, şizofreni patofizyolojisine ait çalışmalara da katkıda bulunacaktır. Cinsiyet farklılıklarının şizofreni tablosundaki değişkenliğin ne kadarından sorumlu olduğu halen araştırılmaktadır (2).

Şizofreni araştırmalarında, çalışma gruplarında erkek hastalar daha fazla bulunmakla birlikte, çeşitli çalışmalarda cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (3). Şizofrenideki cinsiyet faktörleri ile ilgili araştırmalarda olgu seçimi önem taşımaktadır (4,5). Çalışmaların çoğu yeni başlangıçlı olgular yerine, kronik olgularda yapılmış ve yine çoğu retrospektif niteliktedir. Bu nedenle tedaviye yanıt, nüks oranları, tedavi yan etkilerindeki cinsiyet farklılıklarının altında yatan etkenlere ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Şizofreni çalışmalarında cinsiyet farklılıkları daha önceleri ihmal edilmiş bir alan iken, son yıllarda bu konuya ilgi giderek artmaktadır. Biz de makalemizde bu konudaki güncel bilgileri aktarmayı amaçlamaktayız.

### İnsidans

Yakın zamana kadar şizofreni insidansının her iki cinsten eşit olduğu düşünülmekteydi. NIMH ECA (6) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (7) çalışmalarında şizofreni insidansında cinsiyete dayalı farklılık bulunmamıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha yüksek insidans bildirilmiştir. Bunlardan Ni-Nullain'in çalışmasında (8) 1.5:1, Nicole'un çalışmasında (9) 2.5:1 erkek-kadın oranları saptanmıştır. Iacono ve Beiser, NiNullain ve Nicole tarafından yapılan çalışmalardaki olguların tanımlarını yeniden gözden geçirdiklerinde de, erkeklerde şizofreni insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (10).

Yazarlar DSM-III tanı ölçütlerini kullandıkları çalışmalarında, erkeklerde 100.000 nüfusta 15.76, kadınlarda ise 100.000 nüfusta 7.26 bir yıllık insidans saptamışlardır (10). Ring ve ark. ise insidans oranlarındaki cinsiyet farklılıklarının bildirildiği çalışma-

ları gözden geçirerek, ilk epizod şizofren hastalarda kadın-erkek oranında erkekler lehine hafif yükseklik olduğunu (% 1.5) bulmuşlardır (11). Lewine ve ark. 387 olguda çeşitli tanı ölçüt sistemlerinin insidans üzerine etkilerini incelemiş ve kullanılan ölçütlerin, şizofren hastalardaki erkek-kadın oranlarını büyük ölçüde etkilediği sonucuna varmışlardır (12).

### Premorbid özellikler

Şizofren kadınların, erkeklere göre premorbid sosyal işlevselliklerinin daha iyi olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13-15). Haas ve Sweeney, premorbid işlevsellikte istikrarlı düşüşün, erkek şizofrenlerde kadınlardan daha sık görüldüğünü bildirmiştir (16). Foerster ve ark. ise yaptıkları kontrollü çalışmada, şizofren erkeklerde kötü premorbid sosyal işlevsellik ve şizoid, şizotipal kişilik özelliklerinin, affektif bozukluğu olan kadın ve erkek hastalara göre daha sık olduğunu saptamışlardır (17).

Childers ve Harding Vermont Longitudinal Araştırma Projesi'ne dayanarak, premorbid uyumdaki cinsiyet farklılıklarının hastalığın sonlanmasıyla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, kadın şizofren hastaların erkeklere kıyasla daha iyi premorbid uyum ve sonlanma gösterdiklerini bulmuşlardır. Ancak kadınlardaki daha iyi sonlanma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı (18). Erkek şizofrenlerde zayıf premorbid zihinsel işlevsellik de bildirilmiş olmasına rağmen bu bulgu diğer çalışmalarda teyid edilmemiştir (14,19).

### Hastalık başlangıcı

Şizofreni literatüründe nispeten tutarlı bir bulgu, hastalık başlangıç yaşının ve hastaneye ilk yatış yaşının erkeklerde (18-25), kadınlara (25-35) kıyasla daha erken oluşudur (18,20-27). Ancak iki çalışmada şizofreni başlangıç yaşının, erkeklerde daha erken olduğu teyid edilememiştir (28,29). Şizofren erkeklerin yaklaşık 2/3'ü 25 yaş öncesi tanı alırken, kadınlarda bu oran 1/3'tür (30).

Angermeyer ve Kühn, 37 yayını gözden geçirdikleri çalışmalarında, şizofren erkeklerde ilk hastaneye yatış yaşının, sıklıkla kadınlardan 4-5 yaş daha erken olup maksimum farkın ise 11.2 yıl olduğunu bulmuşlardır (31). Bu bulgunun sosyal tolerans ya da ev-

lilik durumundaki cinsiyet farklılıklarıyla ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (32,33).

Şizofren hasta grupları arasındaki kültürel ve demografik farklılıklar, tanı ölçütlerinin değişkenliği ve hastalık başlangıcının tanımındaki belirsizlikler gibi metodolojik kısıtlılıklara rağmen, erkeklerde kadınlara göre hastalığın daha erken başladığı en sık bildirilen bulgudur.

### Klinik görünüm

Şizofren erkeklerde negatif semptomların daha yaygın olduğu sıklıkla bildirilmektedir (11,14,15,34,35). Şizofren kadınlarda ise affektif semptomların daha sık olduğu gözlenmiştir (35). Erkek şizofrenlerde defisit semptomların daha fazla olduğu uzun yıllardır çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur (36,37). Akut psikotik epizodlarda (ilk atak ya da relaps), her iki cins arasında şizofreni semptomlarının tipi ve şiddetinin farklılık göstermediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (2,38).

Ancak diğer bazı çalışmalarda, ilk epizod şizofrenlerde semptomlar açısından cinsiyet farklılıklarına ait, çelişkili sonuçlar da bildirilmektedir. Häfner ve ark. (26), Haas ve Sweeney (16), hastaneye ilk başvuruda kadın-erkek arasında semptom farklılığı bulunmazken, Szymanski ve ark. (27) ise, ilk başvuruda istatistiksel anlamlılığa ulaşan semptom farklılıkları bildirmişlerdir. Kadınlarda daha yüksek anksiyete düzeyi, garip davranış, uygunsuz affekt ve erkek olgulara kıyasla daha az oranda mantıkdışı düşünce görülmekteydi. Ayrıca primer negatif semptomların da kadınlarda (% 7), erkeklere (% 21) kıyasla daha düşük oranda olduğu saptanmıştır (27).

Kronik şizofrenlerde yapılan az sayıda çalışmada ise kadın ve erkek hastalarda farklı semptomatoloji olabileceği gösterilmiştir. Kronik şizofren kadın hastalarda disfori, irritabilite, öfke ve paranoya daha sık iken, erkeklerde daha çok negatif semptomların görüldüğü bildirilmiştir (21,32). Andia ve ark. 53 erkek, 32 kadından oluşan 85 ardışık şizofren olguyu içeren çalışmalarında, kadın hastalarda paranoid öğelerin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (29). Goldstein ve ark. ise 171 erkek, 161 kadın, toplam 332 şizofren ayaktan hastaya ait incelemelerinde, her iki cinsten de şizofreni alttıplerinin tümünün görülebileceğini,

ancak erkek şizofrenlerde düz affekt, negatif semptomlar, kış doğumu ve kötü premorbid işlevselliğin daha sık, kadın şizofrenlerde ise kötülük görme hezeyanları ve disforinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (40).

Dworkin, 220 şizofren ikize ait incelemesinde, pozitif semptomlar açısından, iki cins arasında fark bulunmazken, erkeklerde daha fazla sosyallik, geriçkilme ve daha kötü premorbid sosyal uyum bulunmuştur (41). Bardenstein ve McGlashan'ın çalışmalarında erkek şizofrenlerde antisosyal, kadın şizofrenlerde ise self destrüktif davranışların daha sık olduğu belirtilmiştir (14,35).

Sonuç olarak, erkek şizofrenlerde hastalığın başlangıç döneminde bile, primer negatif semptomlar daha sıktır. Çalışmalar, kadın ve erkek şizofrenlerin akut semptom profillerinde farklılığı pek desteklememekte ise de; şizofren olgularda, defisit hastaların çoğu erkek, paranoid semptom gösteren olguların büyük kısmı da kadın olma eğilimindedir.

### Gidiş ve sonlanış

Şizofreni, başlangıcından sonraki ilk birkaç yılda, psikososyal işlevsellikte belirgin düşüşün görüldüğü bir hastalıktır. Daha sonra ise nispeten stabil bir gidiş söz konusudur. Hastalarda 50'li yaşlardan sonra, semptomlar ve işlevsellikte kısmi bir düzelme görülebilmektedir. Şizofrenide hastalığın gidiş özellikleri açısından, iki cins arasında, araştırmalarla net biçimde ortaya konmuş ve yeni çalışmalarla da desteklenen farklılıklar mevcuttur. Erkek şizofrenlere kıyasla, şizofren kadınlarda özellikle kısa dönem takip çalışmaları gözönüne alındığında, hastalık gidişi ve sonlanışının daha iyi olduğu söylenebilir (21, 29,42-44).

Bu farklılık uzun dönem çalışmalarında daha az belirgindir (18,45-47). Kadın şizofrenlerde, hastalık gidişi boyunca sosyal işlevsellik düzeylerinin, hastalığın her döneminde erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Kadın şizofren hastalarda daha az sayıda hastane yatışı, daha kısa süreli hastanede kalma ve daha az relaps oranları söz konusudur. 1983 yılında Salokangas, ilk hastaneye yatışları sonrasında yaklaşık 8 yıl

süre ile izlediği 175 şizofren hastaya ait bildiriminde, erkek şizofrenlerin kadınlara kıyasla daha sık ve uzun süreli hastanede yattıklarını, ancak daha az ayaktan tedavi için başvurduklarını belirtmiştir. Ayrıca erkeklerde sosyal ve meslek uyumu ve psikoseksüel işlevsellik kadınlardan daha kötü bulunmuştur (13).

Angermeyer ve Kühn, şizofrenide sonlanmaya ait; hastanede kalış süresi, başvuru sayısı, tekrar hastaneye yatış sayısı, relaps oranı, izlemde psikiyatrik durum, klinik gidiş, sosyal ve mesleki uyum gibi çeşitli değişkenlerin değerlendirildiği 12 çalışmayı gözden geçirmişlerdir. Çalışmaların yaklaşık % 50'sinde kadınlarda erkeklere kıyasla daha iyi gidiş bildirildiğini, geri kalanında cinsiyet farklılığı bildirilmediğini, ancak sadece 6 çalışmada şizofren erkeklerde bu değişkenlerden herhangi biri açısından daha iyi gidiş gözlemlendiğini saptamışlardır (31).

Angermeyer ve ark. 603 şizofren olguya ait geniş kendi çalışmalarında, kadın hastalarda daha iyi sonuç bulmakla birlikte, tekrar hastaneye yatış sayısı açısından cinsiyet farklılığı bildirmemişlerdir. Ancak yıllık hastanede kalış gün sayısı kadınlarda daha az bulunmuş ve yaş ilerledikçe bu farkın azaldığı belirtilmiştir (22). Şizofreni gidişine ait 30 çalışma gözden geçirildiğinde bunların yaklaşık 1/3'ünde kadınların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu, kalan 2/3 çalışmada ise her iki cins arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmektedir (7,21,44).

McGlashan ve Bardenstein, 80 erkek ve 83 kadın, toplam 163 kronik stabil şizofren hastada cinsiyet farklılıklarını araştırdıkları çalışmalarında, kadınların daha sıklıkla evli olduklarını (erkeklerin % 15'ine kıyasla kadınların % 32'si) ve hafif ancak anlamlı IQ farklılığına rağmen (kadınların 108'e karşılık erkeklerde 113) kadınların daha yüksek premorbid işlevsellik gösterdiklerini bulmuşlardır.

Bu çalışmada şizofren erkeklerin kadınlara kıyasla daha saldırgan ve daha az disforik oldukları da gözlemlenmiştir. Sonlanış açısından kadın şizofrenlerin psikotik dönemlerinin daha kısa sürdüğü, daha az madde kötüye kullanımı olduğu, daha yüksek sosyal ve iş performansı gösterdikleri ve genel olarak değerlendirildiğinde, sonlanışın şizofren erkeklerden daha iyi olduğu belirtilmiştir (14).

Bir diğer çalışmada da benzer gözlemler edinilmiş, şizofrenik kadınların daha sıklıkla ebeveyn oldukları, bir eşle birlikte yaşadıkları, heteroseksüel olarak aktif oldukları ve daha seyrek cezaevine girdikleri ya da intihar ettikleri bildirilmiştir (48). İlk atak şizofrenlere ait Szymanski ve ark. çalışmasında; kadınlarda egoda parçalanmanın daha az olduğu, erkek hastalarda ise saldırganlık, intihar, cezaevi öyküsü ve ölümün daha fazla olduğu saptanmıştır (27).

Seeman'ın çalışmasında da şizofren kadınlarda evlilik, mesleki ve sosyal uyumun daha iyi olduğu ve hastalıkta remisyonlarla gidişin daha sık olduğu gösterilmiştir (49).

Sonuç olarak, şizofreni gidişine ait tüm çalışmalarda, kadınlarda gidişin daha iyi olduğu bulunmakla birlikte, günümüze dek hiçbir çalışmada erkeklerde gidişin kadınlara oranla daha iyi olduğu bildirilmemiştir. Bazı çalışmaların sonuçları cinsiyet farklılığı olmadığı yönündedir. Şizofreni gidişinin kadınlarda daha iyi oluşu biçimindeki cinsiyet farklılığı, özellikle hastalığın orta dönemlerinde belirgindir. Hastalık ilerledikçe bu belirgin farklılık azalmakla birlikte, tümüyle ortadan kalkmamaktadır (18, 21).

Şizofreni gidişinde kadınlar lehine olan üstünlükte, nedensel bağlamda sosyal etkenlerin rolü kuvvetle muhtemel olmasına rağmen, farklılıklar tümüyle bu temelde açıklanamayacak boyuttadır. Bu nedenle, farklılıkları aydınlatmaya yönelik biyolojik özelliklerin araştırılması ve ortaya konması gerekmektedir.

## İntihar

Şizofren hastalarda erken ölümün başlıca nedeni intihardır. Şizofrenide intihar riski % 10-13 olarak tahmin edilmektedir (50). Black ve Fisher, 12 yıl süre ile izledikleri 356 DSM-III-R şizofreni tanılı olguda intiharı en sık ölüm nedeni olarak bulmuşlardır (51).

ABD'de genel nüfusta erkek-kadın intihar oranı 3:1 civarında tahmin edilmektedir. Şizofrenlerde ise bu oran 2:1 olarak bildirilmektedir (50). Normal popülasyonda intihar oranının erkekteki yüksekliğinin (3:1), şizofrenlerde azalması (2:1); şizofreninin, kadınlardaki intihar inhibisyonunu azalttığı şeklinde yorumlanmaktadır (20,50).

Ayrıca şizofrenik kadınlarda erkeklere kıyasla affektif semptomların daha fazla görülmesinin de, orandaki bu değişikliklerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (35). Birçok çalışmada, şizofren erkeklerde kadınlara kıyasla daha çok sayıda intihar olduğu bildirilmektedir (51-54). Ayrıca erkek şizofrenlerin kadınlara göre daha öldürücü metodlar kullandığı da belirlenmiştir (52).

### Aile öyküsü ve genetik yük

Şizofreni genetiğine ait çalışmaların sayısı sınırlıdır. Yapılan az sayıda çalışmada da kadın şizofrenlerin birinci derecede akrabalarında, genellikle şizofreni için daha yüksek risk bildirilmektedir. Ancak tanı gruplarının heterojen oluşu, cinsiyete göre eşleştirilmiş örneklemelerin ve standardize tanı metodlarının olmayışı gibi metodolojik kısıtlılıklar nedeniyle, bu bulguların güvenilirliği sınırlıdır. Bellodi ve ark. erkek şizofrenlerin akrabalarında şizofreni spektrum bozuklukları açısından % 5.1 oranında risk saptamışken, bu riskin kadın şizofrenlerin akrabalarında % 9.5 oranında olduğunu bulmuşlardır (55).

Benzer biçimde Wolyniec ve ark. 275 erkek, 106 kadın toplam 381 DSM-III şizofreni tanılı hastaya ait çalışmalarında, kadın şizofrenlerin birinci derece akrabalarında erkeklere kıyasla şizofreni ve non-afektif psikoz riskinin daha yüksek olduğunu (% 5'e karşın % 2.7) bildirmişlerdir (56). Diğer bazı çalışmalarda da benzer bulgular bulunmuştur (34,57).

Golstein ve ark. geniş ve temsil edici özellik açısından yeterli bir örneklem oluşturdukları 332 ardışık şizofren olguyu içeren çalışmalarında, kadın şizofrenlerde; şizofreni, şizofreniform bozukluk ve şizoafektif hastalık açısından, erkek şizofrenlere kıyasla daha yüksek ailevi risk saptamışlardır. Ancak aileler içinde tanısal grup; şizotipal kişilik bozukluğu, atipik psikoz ve paranoid bozuklukları içerecek şekilde genişletildiğinde, erkek aile üyelerinde yüksek şizotipal bozukluk prevalansına bağlı olarak, kadın hastaların ailelerindeki risk yüksekliği ortadan kalkmaktadır (40).

Maier ve ark. ise hem şizofreni, hem şizofreni spektrum bozuklukları açısından kadın şizofrenlerin akrabalarında erkeklerden daha yüksek oran bulmuşlardır (58). Pulver ve ark. hastalık başlangıç yaşı

ve cinsiyetin, şizofreni aile yükü üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, şizofren erkeklerde hastalık başlangıç yaşı ile akrabalarda şizofreni riski arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastalık başlangıç yaşı 17'den genç olan şizofren erkeklerin akrabalarında hastalık riski daha yüksek bulunmuştur (59). Ancak Maier ve ark. çalışmasında bu bulgu teyid edilmemiştir (58).

Sonuç olarak, bu veriler erkek şizofrenlerin, hastalığın genetik olmayan bir formuna yatkın olabileceği görüşüyle uyumlu gözükmektedir. Ancak şizofrenik kadın ve erkeklerin, hastalığa genetik yatkınlık açısından farklı olduklarını ileri sürebilmek için bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

### Nörogelişimsel faktörler ve beyin yapısı

Şizofrenide cinsiyet farklılıklarına ait çalışmalar giderek artmaktadır. Kadın ve erkek hastalarda farklı olan fenomenolojik değişkenlerin çoğu, erkeklerde hastalığın daha ağır bir formunun görülmesinin muhtemel olduğunu düşündürmektedir. Erkeklerde hastalık başlangıcı daha erken, premorbid uyum daha kötü, negatif semptomlar daha fazla, obstetrik komplikasyonların varlığı daha sık ve tedaviye yanıt daha az olmaktadır. Benzer biçimde tüm bu değişkenler, özellikle ventrikül genişlemesi başta olmak üzere, beyin anomalilerinin ağırlığı ile de ilişkilendirilmiştir.

Bu konuda yapılan çalışmalar, erkeklerde hastalığın daha ağır bir biçiminin görülebileceği ve yapısal beyin anomalilerinin daha fazla oluşunun da, bunun bir yansıması olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak şizofren hastalarda beyin morfolojisine ait cinsiyet farklılıkları konusundaki yayınlarda ilişkili sonuçlar bildirilmektedir (60).

Nasrallah ve Wilcox yaptıkları retrospektif çalışmada, kadın şizofren hastalara kıyasla erkeklerde erken çocukluk çağı beyin hasarlarının çok daha sık olduğunu, öte yandan şizofren kadınlarda ise psikotik hastalık aile öyküsünün erkeklerden daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar erkeklerde şizofreni gelişiminde nörolojik faktörlerin önemli rol oynadığı hipoteziyle uyumludur (34). Rossi ve ark. ise şizofren hastalar ve birinci derece akrabalarında yumuşak nörolojik arazların artmış olduğunu sap-

tamışlardır (61). De Cataldo ve Rossi 43 erkek ve 21 kadın şizofren olgu içeren diğer bir çalışmalarında, yumuşak nörolojik arazların toplam skoru açısından cinsiyetler arası farklılık bulmamışlardır (62).

Günümüzde uygulanan beyin görüntüleme teknikleri ile normal bireylerde beynin yapısı ve işlevlerinde bazı ilginç cinsiyet farklılıkları tanımlanmıştır. Erkek beyni, hem postmortem hem yapısal görüntüleme incelemelerinde kadın beyninden daha büyük bulunmuştur (63). Ancak tüm çalışmalarda olmasa da, çoğu çalışmada corpus callosum ve ön komisür gibi bazı beyin yapılarının nisbi boyutları kadınlarda daha büyük olarak saptanmıştır (64,65).

Bu bulgunun, kadınlarda hemisferler arası daha fazla bağlantı oluşunu yansıttığı ileri sürülmüştür. Özellikle frontal ve superior temporal alanlarda kadınlarda erkeklerden daha fazla serebral korteks hacmi olduğu, bunun da kadınlarda hemisfer içi ve hemisferler arası asosiyasyonel düşünmenin daha fazla olduğu görüşüyle uyumlu olduğu bildirilmiştir (66).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da, kadınlarda kortekste bölgesel serebral kan akımının ve kortikal glukoz metabolizmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun da daha küçük kortikal bir alanda gri maddede daha çok nöron yoğunluğunu yansıttığı öne sürülmüştür (1). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında saptanan cinsiyet farklılıkları, genel bilişsel işlevlerde değil, lisan işlevinin kullanılması esnasında ortaya çıkmaktadır. Shaywitz ve ark. lisan işlevi sırasında, kadınlarda iki taraflı orta frontal kortikal aktivasyonun, erkeklerde ise aynı bölgede sadece sol tarafta aktivasyonun görüldüğünü bildirmiştir (1).

Şizofren hastalarda da beyin görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar, son iki dekada, özellikle teknik gelişmelere paralel olarak artarak sürmektedir. Eski yıllardaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. BT ve MRI'da kadın ve erkek şizofrenlerde yapısal beyin farklılıkları gösterilmiştir. Andreasen ve Nasrallah'ın çalışmalarında kranium ve beyin büyüklüğü, corpus callosum kalınlığı ve yan ve 3. ventrikül ölçümlerinde cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (67-69). DeLisi'nin çalışmasında ise bu farklılıklar teyid edilmemiştir (70).

Çalışmaların çoğu, ventrikül genişlemesinin başlıca erkek şizofrenlerde görüldüğünü düşündürmektedir. Andreasen ve ark. Flaum ve ark., hem BT hem MRI çalışmalarında kadınlara kıyasla erkek şizofrenlerde ventrikül genişlemesi bildirmişlerdir (71-73). Flaum ve ark. 200'den fazla hasta ve 200 sağlam kontrol içeren 4 çalışmanın BT bulgularını gözden geçirerek, çalışmaların 3/4'ünde ventrikül beyin oranının erkek şizofrenlerde, erkek kontrollere kıyasla daha büyük olduğunu, kadınlarda ise fark bulunmadığını saptamışlardır (73).

Andreasen ve ark. 1990 yılında yapmış oldukları çalışma, sonuçları açısından alışılmadık biçimde, normal kontrol grubunda kadınların ortalama beyin-ventrikül oranlarının erkeklerden büyük oluşu nedeniyle Zigun ve ark. tarafından eleştirilmiştir (74).

Bazı çalışmalarda ise, kadın hastalarda normal kontrollere kıyasla daha geniş ventriküller saptanmışken, erkek olgularda kontrol grubundan anlamlı farklılık gösterilmemiştir (69,75,76). Bunlardan Nasrallah ve ark. yaptığı çalışmada, kadın şizofrenlerin erkeklerden daha küçük kranium ve beyinleri olduğu, lateral ve 3. ventriküllerinin ise daha büyük olduğu bildirilmiş, ancak bu bulgunun, çalışmadaki şizofren kadınlarda hastalık başlangıcının erkeklerden erken oluşunun daha ağır hastalığa işaret ediyor olması ile açıklanabileceği yorumu getirilmiştir (69).

Beyin morfolojisinde cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı çalışmaların çoğu ventrikül genişlemesine ait olmakla birlikte, diğer bazı çalışmalarda beyin farklı bölgeleri incelenmiştir. Bu çalışmaların bulguları da birbirleriyle çelişmektedir. Bazı yayınlarda sulkal BOS, total beyin dokusu, temporal horn bölgesi, temporal lob ve hipokampus hacminin erkek şizofrenlerde kadınlardan daha çok anomali gösterdiği; öte yandan kadın hastaların da frontal lob ve corpus callosum hacmi açısından erkeklerden daha fazla anomali gösterdiği bildirilmiştir (60).

Şizofrenide cinsiyet farklılıklarını araştırmaya yönelik fonksiyonel görüntüleme çalışmaları çok az sayıdadır. Bu konudaki araştırmalardan birinde Gur ve ark. şizofren hastalardaki PET çalışmalarında, bölgesel beyin kan akımı lateralizasyonunda, erkeklerde nispeten daha yüksek lateralize sol hemisferik akım biçiminde anlamlı cinsiyet farklılığı bildirmiş

olmasına rağmen (77); sonraki yıllarda yapılan diğer bir çalışmada, şizofrenlerde bölgesel beyin kan akımında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (78).

Şizofrenide yapısal ve işlevsel beyin anomalilerindeki cinsiyet farklılıklarına ait çalışmaların önemli bir metodolojik kısıtlılığı, çalışma gruplarında kadın-erkek oranının eşit olmayışı, kadın olguların daha az sayıda olmasıdır.

Şizofrenide cinsiyet farklılığı yönünden araştırılan diğer bir alan da olfaktör agnozidir. Kopala ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, erkek şizofrenlerde olfaktör defisitinin kadınlardan daha fazla görüldüğü bildirilmiş ve bunun, erkek ve kadında orbitofrontal korteksin gelişiminde cinsiyet hormonlarının farklı etkilerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (79).

### Tedavi yanıtı

Genel olarak şizofrenide, diğer tedavi edilebilir hastalıklara kıyasla, tedavi yanıtı nispeten kötüdür. Psikozların tedavisi sıklıkla tam olmamakta, sürekli ilaç kullanımı gerektirmekte ve ciddi tedavi yan etkileri görülebilmektedir. Şizofrenide tedavi yanıtında belirgin cinsiyet farklılıkları bildirilmektedir. Çalışmaların çoğunda sonuçlar, gerek akut gerek idame dönemlerinde kadın şizofrenlerin erkeklere kıyasla daha düşük doz nöroleptiğe gereksinim gösterdiği yönündedir (42,80-82).

### Farmakokinetik ve biyolojik faktörler

İlaç emilimi, biyoyararlanım, dağılım ve metabolizma gibi farmakokinetik değişkenlerde her iki cins arasında farklılıklar bildirilmiştir (81,83). Kadınlarda daha yavaş klirens ve daha yüksek biyoyararlanım mevcuttur. Mide boşalım zamanı, vücut yağ dağılımı ve beyin kan akımındaki cinsiyet farklılıkları, nöroleptik doz gereksinimini etkileyen diğer biyolojik faktörlerdir (84). Şizofren hastalarda antipsikotik serum seviyelerindeki cinsiyet farklılıkları genellikle erkeklerde olan yüksek metabolik aktivite ve daha büyük hacim dağılımı ile ilişkilidir.

Kadınlarda antipsikotik düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır (85,86). MSS'de östrojenin nöroleptik

benzeri etkisi, kadın şizofrenlerde daha düşük doz nöroleptik kullanımını açıklayabilir (49,81,84). Çeşitli hayvan çalışmalarında östrojenin dopamin antagonisti etkisi gösterilmiştir (87). Seeman çalışmasında menopoz sonrası kadınlarda, antipsikotik dozu gereksiniminde doğan artışın, azalan östrojen düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (81). Ayrıca şizofren kadınlarda antipsikotik kullanımı esnasında daha yüksek prolaktin ve homovalinik asit düzeyleri saptanmıştır (27,88,89).

Çeşitli araştırmacılar tedaviye yanıt ile, ilk hastaneye yatış öncesi tedavisiz geçen hastalık süresi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Antipsikotik tedavi öncesi tedavisiz hastalık süresinin uzunluğu, artmış relaps oranları ve ilaca daha zayıf yanıt ile ilişkili bulunmuştur (90,91). Loebel ve ark. tedavisiz kalan hastalık süresi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiye cinsiyetin etkisini, 70 ilk epizod şizofren ve şizoaffektif bozukluk olgusunda incelemiş ve psikotik semptomların başlangıcından itibaren geçen sürenin, tedavi yanıtında belirleyici olduğunu; tedavi öncesi süre uzadıkça semptom remisyonu için gereken sürenin arttığını ve sonlanmanın daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (29). Szymanski ve ark. şizofren erkeklerde kadınlara kıyasla daha uzun tedavi öncesi hastalık süreci ve daha kötü sonlanma saptamışlardır (27).

İlk atak şizofren hastalarda yapılan bir çalışmada, tedavi yanıtının kadınlarda (12.1 hafta), erkeklere (41.1 hafta) kıyasla daha erken oluştuğu, erkeklerde remisyona girmemenin daha sık olduğu (erkeklerde % 18, kadınlarda % 2) ve tedavi için gereken antipsikotik dozunun kadınlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (27,39). Bu veriler, kadınlarda akut epizodda psikopatoloji şiddeti erkeklere eşit olsa da, tedavi yanıtının daha hızlı, daha düşük dozla ve daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Sadece ilk atakta değil, kronik olgularda da, kadınların (437 mgr klorpromazin eşdeğeri), erkeklere (812 mgr klorpromazin eşdeğeri) kıyasla daha düşük antipsikotik dozuyla tedavi edilebileceği belirtilmektedir (1). Hogarty ve ark. 1974 yılında yaptıkları 374 olgu içeren, 2 yıllık plasebo kontrollü çalışmada, klorpromazin sürdürüm tedavisi altında, % 63 erkek hastada nüks görülürken, bu oran kadın hastalarda % 37 olarak bulunmuştur. İlk yılda her iki cinste or-

talama klorpromazin dozları eşit iken, ikinci yılda erkek hastalara kadınlardan daha yüksek antipsikotik dozu uygulanmıştır. Plasebo verilen grupta ise nüks oranlarında cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir. Bu bulgu, dolaylı biçimde, nöroleptiğe yanıt açısından cinsiyetle ilişkili biyolojik farklılıkların olabileceği görüşünü desteklemektedir (7).

Chouinard ve ark. enjektabl fluspiriline ile oral klorpromazini kıyasladıkları 4 haftalık çift-kör kontrollü çalışmada; erkek şizofrenlerin kadın şizofrenlere kıyasla, belirgin daha yüksek fluspiriline dozlarına gereksinim gösterdiği, ancak klorpromazin ile tedavi edilen grupta, terapötik etki açısından belirgin cinsiyet farklılığı olmadığı gözlemlenmiştir. Fluspiriline ile tedavi edilen gruptaki cinsiyete dayalı doz farklılıklarının, hastalık şiddeti, hastaneye yatış sayısı, kilo ve yan etkilerdeki cinsiyet farklılıkları ile açıklanamayacağı da vurgulanmıştır (82).

Nöroleptik gereksiniminin yaşa göre de değişkenlik gösterebileceği gözönüne alınmalıdır. Erkek şizofrenlerde kadınlara kıyasla daha yüksek doz antipsikotik uygulanmasının bir nedeni de, erkeklerin hastalığın akut fazında daha sıklıkla saldırgan davranış göstermeleri ve bu nedenle potansiyel olarak daha tehlikeli olduklarının düşünülmesidir (81).

Antipsikotik tedavinin kesilmesi sonrası ortaya çıkan psikopatolojideki cinsiyet farklılıkları, nöroleptik tedavisi 3 ay süre ile kesilen 105 erkek, 56 kadından oluşan 161 şizofren olguyu içeren bir çalışmada incelenmiştir. Erkek şizofrenlerde en fazla artış paranoid düşünce, düşünce bozukluğu ve uygunsuz davranışlar gibi psikopatolojilerde olurken, kadınlarda en çok artan sosyal içe çekilme olarak bulunmuştur (7).

Şizofrenide tedavi yanıtındaki cinsiyet farklılıklarında, sosyal ve kültürel faktörlerin katkısı muhtemeldir. Tedavi uyumu, yan etkilere yatkınlık, düzenli olarak terapötik ilişkiyi sürdürme, uzun süreli nöroleptik kullanımını kabullenme gibi noktalarda, her iki cins arasında, günümüze dek yeterince araştırılmamış farklılıklar sözkonusu olabilir.

Haas ve ark. şizofrenide tedavi yanıtına psikososyal aile eğitiminin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; erkek şizofrenlerin ailelerinin daha reddedici tutum-

da oldukları, verilen eğitimin ardından kadın hastaların ailelerinde kısa ve uzun vadede olumlu değişiklikler gözlenmesine rağmen, erkek hastaların ailelerinde erken ya da geç herhangi bir olumlu tutum değişikliği olmadığı belirlenmiştir (2).

Sonuç olarak, kadın şizofrenlerin tüm tedavilere daha iyi yanıt verdikleri, daha az antipsikotik dozuna gereksinim gösterdikleri ve psikososyal tedavilerden yararlanmalarının daha olası olduğu söylenebilir. Bu gözlemler, tedavi programlarında cinsiyete özgü değişikliklerin gündeme getirilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

### Antipsikotik yan etkileri

Akut ve uzun dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler, geç diskinezi, agranülozitoz ve nöroleptik malign sendrom gibi antipsikotik yan etkilerinde cinsiyet farklılıkları olduğu bildirilmektedir. Kadın şizofren hastalar erkeklerle kıyasla ilaca bağlı parkinsonizm, akatizi ve geç diskinezi gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir (93-95). Erkek şizofrenlerde ise distoninin akut ve geç tipleri ve nöroleptik malign sendrom için artmış risk sözkonusudur (94, 96).

Antipsikotik kullanımı esnasında kadın hastalarda geç diskinezi görülme sıklığı, menopoz sonrası dönemde, östrojenin muhtemel koruyucu etkisinin ortadan kalkması ile artış göstermekte ve daha ağır formların görülme olasılığı da artmaktadır.

Kadın ve erkek şizofrenlerde ekstrapiramidal yan etkilerin görülme sıklığına ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. Keepers ve Casey, retrospektif nitelikteki çalışmalarında, genç erkek kronik şizofrenlerde (% 67) distoni görülme oranının, kadınlardan (% 32) daha fazla olduğunu saptamışlardır (97). Chakos ve ark. ise prospektif çalışmalarında, şizofren kadınlarda (% 50) erkeklerle (% 25) kıyasla daha yüksek distoni sıklığı bulmuşlardır (98).

Önceki yıllara ait çalışmalarda akatizi ve parkinsonizmin psikotik kadın hastalarda erkeklerle kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiş olmasına rağmen, Chakos ve ark. yeni başlangıçlı şizofrenlere ait çalışmasında cinsiyet farklılığı görülmemiştir (98).



Nöroleptik malign sendromun da genç psikotik erkek hastalarda kadınlara kıyasla yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (99).

Şizofrenide antipsikotik tedaviye bağlı gelişen yan etkilerde görülen cinsiyet farklılıklarında, hastalık evresinin de rolü olabilir. Antipsikotik tedaviye bağlı diğer yan etkiler açısından da cinsiyet farklılıkları sözkonusudur. Kadınlarda kilo artışı ve amenore, erkeklerde ise ereksiyon, ejakülasyon problemleri ve libido azalması daha sık görülür. Antipsikotiklere bağlı agranülositoz riski, 50 yaş üzeri psikotik kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Benzer biçimde, klozapine bağlı agranülositoz riski de, kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Özellikle yaşlı kadın şizofrenler daha çok risk altındadır (99).

## SONUÇ

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni için erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir. Ancak metodolojik açıdan çeşitli kısıtlılıkların giderilmiş olduğu bazı çalışmalarda, her iki cins için eşit risk saptanmıştır (4).

Aile çalışmaları sonuçları ise kadın şizofrenlerin birinci derece akrabalarında bu hastalığın gelişme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Genel olarak erkek şizofrenlerde, hastalık daha erken başlangıçlı ve daha kötü seyirlidir; ayrıca premorbid sosyal uyum daha kötü ve antipsikotik tedaviye yanıt daha azdır (100).

Şizofrenide görülen cinsiyet farklılıkları; hastalığın etyopatogenezini açıklamaya yönelik geliştirilmiş genetik, morfolojik/nörogelişimsel, hormonal ve sosyal çeşitli modellerin ışığında aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erkeklerin şizofreni gelişimi açısından zedelenebilirliklerinin daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. Erkeklerde beyin gelişiminin daha yavaş oluşu ve serebral işlevsellikte artmış lateralizasyon nedeniyle, obstetrik komplikasyonlarda beyin zedelenmesine eğilim artmıştır. Kadınların, daha az serebral lateralizasyon göstermeleri dolayısıyla nispeten daha çok serebral rezervleri oluşu, yine kadınlarda BT ve MRI'da daha az düzeyde yapısal beyin anomalisi saptanması ve

prenatal beyin olgunlaşmasının kadınlarda daha fazla oluşu gibi nedenlerle, erkeklere kıyasla doğum travmasının nörolojik sonuçları açısından daha az zedelenebilir oldukları ileri sürülmektedir (34,101). Şizofreninin genetik yatkınlık ve beyin morfolojisinin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir sendrom olduğu ve her iki cinsten farklı özelliklerle seyredebileceği de belirtilmektedir (102).

Cinsiyet hormonlarının şizofreni gelişimindeki yeri halen tartışmalı olmakla birlikte, östrojenin tabloda görülen cinsiyet farklılıklarını açıklamaktaki olası rolü çeşitli yazarlarca vurgulanmaktadır. Östrojenin nöron dejenerasyonu ve toksinlere karşı nöronları koruyucu etkisi olduğu kabul edilmektedir. Sözkonusu etkinin şizofreni gelişiminde de rol oynadığı, özellikle östradiolun kadın hastalarda görülen geç başlangıç, iyi prognoz ve tedavi yanıtı gibi özellikleri açıklayabileceği öne sürülmektedir (103-105).

Kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisinin sosyal faktörlerle etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir (105). Her iki cinsin farklı sosyal rollerinin oluşu, hastalıkta görülen cinsiyet farklılıklarını tümüyle açıklamakta yetersiz kalmakla birlikte, önemi yadsınamaz.

Gelişen teknolojik imkanlardan yararlanılarak, morfolojik ve işlevsel beyin görüntüleme tekniklerine ağırlık verilmesi, bu hastalığı cinsiyet farklılıklarını ortaya koymakta yararlı olacaktır. Günümüze dek şizofrenide cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğu, hastalık başlangıcı ve gidişi konusunda yoğunlaşmıştır.

Cinsiyet farklılıklarının belirgin olduğu tedavi yanıtı ve antipsikotik yan etkileri konularında geniş, metodolojik olarak iyi planlanmış psikoformakolojik çalışmalara gereksinim vardır. Menstrüel siklus, gebelik, menopoza ve oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal değişikliklerin klinik tablo ve tedavi üzerine etkilerine odaklanılması yararlı olabilir.

Şizofrenideki cinsiyet farklılıklarını araştıran çalışmalar, hastalığın etyopatogenezini açıklamaya yönelik araştırmalarla paralel düşünülmelidir. Bu konudaki çalışmalar şizofreninin daha iyi anlaşılmasına büyük katkı sağlayabileceğinden, bu önemli konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Tamminga CA: Gender and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 58(Suppl 15):33-37, 1997.
2. Haas GL, Glick ID, Clarkin JF, et al: Gender and schizophrenia outcome: a clinical trial of an inpatient family intervention. *Schizophr Bull* 16:277-92, 1990.
3. Wahl OF, Hunter J: Are gender effects being neglected in schizophrenia research? *Schizophr Bull* 18:313-18, 1992.
4. Hambrecht M, Maurer K, Häfner H: Evidence for a gender bias in epidemiological studies of schizophrenia. *Schizophr Res* 8:223-31, 1992.
5. Walker EF, Lewine RRJ: Sampling biases in studies of gender and schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:1-14, 1993.
6. Robins LN, Helzer JE, Weisman MM, et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 41:949-58, 1984.
7. Nicole L, Shriqui CL: Gender differences in schizophrenia. Shriqui CL, Nasrallah HA (eds). *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. American Psychiatric Press, Washington DC 1995; 225-43.
8. NINullain M, O'Hare A, Walsh D: Incidence of schizophrenia in Ireland. *Psychol Med* 17:943-48, 1987.
9. Nicole L, Lesage A, LaLonde P: Lower incidence and increased male: female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 161:556-57, 1992.
10. Iacono WG, Beiser M: Are males more likely than females to develop schizophrenia? *Am J Psychiatry* 149:1070-74, 1992.
11. Ring N, Tantam D, Montague L, et al: Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis on negative symptoms of schizophrenia *Acta Psychiatr Scand* 84:489-96, 1991.
12. Lewine RRJ, Burbach D, Meltzer HY: Effect of diagnostic criteria on ratio of male to female schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 141:84-87, 1984.
13. Salokangas RKR: Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 142:145-51, 1983.
14. McGlashan TH, Bardenstein KK: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 16:319-29, 1990.
15. Addington J, Addington D: Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 18:18-23, 1993.
16. Haas GL, Sweeney JA: Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 18:373-86, 1992.
17. Foerster A, Lewis S, Owen M, et al: Premorbid adjustment and personality in psychosis: effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 158:171-76, 1991.
18. Childers SE, Harding CM: Gender, premorbid social functioning, and longterm outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:309-18, 1990.
19. Aylward E, Walker E, Bettes B: Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 10:430-59, 1984.
20. Seeman MV: Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 73:609-17, 1986.
21. Goldstein JM: Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 145:684-89, 1988.
22. Angermeyer MC, Kühn L, Goldstein JM: Gender in the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull* 16:293-306, 1990.
23. Gureje G: Gender and schizophrenia: age at onset and sociodemographic attributes. *Acta Psychiatr Scand* 83:402-5, 1991.
24. Bromet EJ, Schwartz JE, Fennig S ve ark: The epidemiology of psychosis: the Suffolk County mental health project. *Schizophr Bull* 28:243-55, 1992.
25. Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, et al: Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7:225-31, 1992.
26. Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al: The influence of age and sex on the onset of early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162:80-6, 1993.
27. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, et al: Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:698-703, 1995.
28. Leboyer M, Filteau MJ, Jay M, et al: No gender effect on age at onset in familial schizophrenia? *Am J Psychiatry* 149:1409, 1992.
29. Thara R, Rajkumar S: Gender differences in schizophrenia: results of a follow-up study from India. *Schizophr Res* 7:65-70, 1992.
30. Lewis S: Sex and schizophrenia: vive la différence. *Br J Psychiatry* 161:445-50, 1992.
31. Angermeyer MC, Kühn L: Gender differences in age at onset of schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 237:351-64, 1988.
32. Lewine RJ: Gender and schizophrenia. Nasrallah HA (ed). *Handbook of schizophrenia*. Vol 3. Elsevier, Amsterdam 1988; 379-97.
33. Häfner H, Riecher A, Maurer K, et al: How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register study. *Psychol Med* 19:903-18, 1989.
34. Nasrallah HA, Wilcox JA: Gender differences in the etiology and symptoms of schizophrenia. Genetic versus brain injury factors. *Ann Clin Psychiatry* 1:51-53, 1989.
35. Bardenstein KK, McGlashan TH: Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: a review. *Schizophr Res* 3:159-72, 1990.
36. Lewine RRJ, Gulley LR, Risch SC, et al: Sexual dimorphism, brain morphology and schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:195-204, 1990.
37. Cowell PE, Kostianovsky DJ, Gur RC, et al: Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:799-805, 1996.
38. Perry W, Moore D, Braff D: Gender differences on thought disturbance measures among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:1298-1301, 1995.
39. Andia AM, Zisook S, Heaton RK, et al: Gender differences in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 183:522-28, 1995.
40. Goldstein JM, Santangelo SL, Simpson JC, et al: The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia: a latent class analytic approach. *Schizophr Bull* 16:263-75, 1990.
41. Dworkin RH: Patterns of sex differences in negative symptoms and social functioning consistent with separate dimensions of schizophrenic psychopathology. *Am J Psychiatry* 147:347-49, 1990.
42. Kolakowska T, Williams AO, Arden M ve ark: Schizophrenia with good and poor outcome, I: early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 146:229-39, 1985.
43. Goldstein JM, Link BG: Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatry Res* 22:141-155, 1988.
44. Angermeyer MC, Goldstein JM, Kühn L: Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 19:365-82, 1989.
45. Ciompi L: The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry* 136:413-20, 1980.
46. Huber G, Goss G, Schutter R, et al: Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 6:592-605, 1980.
47. Harding CM: Course types in schizophrenia: an analysis of European and American Studies. *Schizophr Bull* 14:633-43, 1988.
48. Test MA, Burke SS, Wallisch LS: Gender differences of young adults with schizophrenic disorders in community care. *Schizophr Bull* 16:331-44, 1990.
49. Seeman MV: Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 27:107-12, 1982.
50. Caldwell CB, Gottesman II: Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 16:571-89, 1990.
51. Black DW, Fisher R: Mortality in DSM-III-R schizophrenia. *Schizophr Res* 7:109-16, 1992.
52. Breier A, Astrachan B: Characterization of schizophrenic patients who commit suicide. *Am J Psychiatry* 141:206-9, 1984.
53. Nyman A, Jonsson H: Patterns of self-destructive behavior in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 73:252-62, 1986.
54. Roy A: Depression, attempted suicide, and suicide in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 9:193-206, 1986.
55. Bellodi L, Bussoleni C, Scorza-Smeraldi R, et al: Family study of schizophrenia: exploratory analysis for relevant factors. *Schizophr Bull* 12:120-28, 1986.
56. Wolyniec PS, Pulver AE, McGrath JA, et al: Schizophrenia: gender and familial risk. *J Psychiatr Res* 26:17-27, 1992.
57. Lloyd DW, Simpson JC, Tsuang MT: A family study of sex differences in the diagnosis of atypical schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142:1366-68, 1985.
58. Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al: The impact of gen-

- der and age at onset on the familial aggregation of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:279-85, 1993.
59. Pulver AE, Brown CH, Wolyniec PS, et al: Schizophrenia: age at onset, gender and familial risk. *Acta Psychiatr Scand* 82:344-51, 1990.
60. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC: Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:1648-54, 1997.
61. Rossi A, De Cataldo V, Di Michele V, et al: Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 157:735-39, 1990.
62. De Cataldo S, Rossi A, Di Michele V, et al: Soft neurological dysfunction and gender in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160:423-24, 1992.
63. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al: Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 61:129-35, 1995.
64. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, et al: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiological significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47:35,44, 1990.
65. Raine A, Harrison GN, Reynold GP, et al: Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls: a magnetic resonance imaging and neuropsychological evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 47:1060-64, 1990.
66. Murphy DGM, DeCarli C, McIntosh AR, et al: 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* 53:585-94, 1996.
67. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43:136-44, 1986.
68. Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, et al: A controlled magnetic resonance imaging study of the corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 21:274-82, 1986.
69. Nasrallah HA, Schwarzkopf SB, Olson SC, et al: Gender differences in schizophrenia on MRI scans. *Schizophr Bull* 16:205-10, 1990.
70. DeLisi LE, Dauphinais D, Hauser P: Gender differences in the brain: are they relevant to the pathogenesis of schizophrenia? *Compr Psychiatry* 30:197-208, 1989.
71. Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, et al: Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry* 139:292-96, 1982.
72. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, et al: Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning: effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 47:1008-15, 1990.
73. Flaum M, Arndt S, Andreasen NC: The role of gender in studies of ventricle enlargement in schizophrenia: a predominantly male effects. *Am J Psychiatry* 147:1327-32, 1990.
74. Zigun JR, Daniel DG, Kleinman JR, et al: Ventricular enlargement in schizophrenia: is there really a gender effect? (Letter). *Arch Gen Psychiatry* 49:995-1992.
75. Gur RE, Mozley PD, Resnick SM: Magnetic resonance imaging in schizophrenia, I: volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiatry* 48:407-12, 1991.
76. Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, et al: Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry* 151:343-50, 1994.
77. Gur RE, Gur RC, Skolnick BE, et al: Brain function in psychiatric disorders, III: regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 42:329-34, 1985.
78. Gur RE, Gur RC: Gender differences in regional cerebral blood flow. *Schizophr Bull* 16:247-54, 1990.
79. Kopala LC, Clark C: Implications of olfactory agnosia for understanding sex differences in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:255-61, 1990.
80. Young MA, Meltzer HY: The relationship of demographic, clinical and outcome variables to neuroleptic treatment requirements. *Schizophr Bull* 6:88-101, 1980.
81. Seeman MV: Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 24:125-28, 1983.
82. Chouinard G, Annable L, Steinberg S: A controlled clinical trial of flupirilene, a long-acting injectable neuroleptic, in schizophrenia patients with acute exacerbation. *J Clin Psychopharmacol* 6:21-6, 1986.
83. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, et al: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics in psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 149:587-95, 1992.
84. Seeman MV, Lang M: The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16:185-94, 1990.
85. Simpson GM, Yadalam KG, Levinson DF, et al: Single-dose pharmacokinetics of fluphenazine after fluphenazine decanoate administration. *J Clin Psychopharmacol* 10:417-21, 1990.
86. Ereshefsky L, Saklad SR, Watanabe MD, et al: Thiothixene pharmacokinetic interactions: a study of hepatic enzyme inducers, clearance inhibitors and demographic variables. *J Clin Psychopharmacol* 11:296-301, 1991.
87. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI: Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psychiatry* 15:389-96, 1980.
88. Bowers MB, Swigar ME, Jatlow PI, et al: Plasma catecholamine metabolites and early response to haloperidol. *J Clin Psychiatry* 45:248-51, 1984.
89. Halbreich U, Asnis G, Goldstein S, et al: Sex differences in response to psychological interventions in humans. *Schizophr Bull* 14:526-30, 1984.
90. May PR, Tuma AH, Dixon WJ: Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:776-84, 1981.
91. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, et al: A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 148:120-27, 1986.
92. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, et al: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149:1183-88, 1992.
93. Chouinard G, Jones BD, Annable L, et al: Sex differences and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 137:507, 1980.
94. Casey DE: Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 4:109-20, 1991.
95. Yassa R, Jeste DV: Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 18:701-15, 1992.
96. Gardos G, Cole JO, Salomon M, et al: Clinical forms of severe tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 144:895-902, 1987.
97. Keepers GA, Casey DE: Prediction of neuroleptic-induced dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 7:342-45, 1987.
98. Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, et al: Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28:81-6, 1992.
99. Szymanski S: Sex differences in schizophrenia. Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA (eds). *Schizophrenia: clinical forms and women-sex, gender and hormones*. American Psychiatric Press, Washington, DC 1996; 287-97.
100. Ceylan ME: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. 1. Cilt Şizofreni. 1. Baskı, İstanbul 1993; 13-16.
101. Castle DJ, Murray RM: The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med* 21:565-75, 1991.
102. Lewine RRJ, Gulley LR, Risch CR, et al: Sexual dimorphism, brain morphology and schizophrenia. *Schizophr Bull* 16:195-203, 1990.
103. Häfner H, Behrens S, De Vry J, et al: An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 38:125-34, 1991.
104. Castle DJ, Abel K, Takei N, et al: Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes? *Schizophr Bull* 21:1-12, 1995.
105. Seeman MV: Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 154:1641-47, 1997.