

# Sexo y cerebro: diferencias morfológicas y funcionales entre mujeres y hombres

J. Usall i Rodié

San Juan de Dios - Servicio de Salud Mental. Centro de Salud Mental «El Prat». Barcelona.

## *Sex and brain: morfological and functional differences between women and men*

### Resumen

*En los últimos años, el interés por el sexo como una variable que influye en la morfología cerebral ha aumentado de forma importante. Las técnicas de neuroimagen estructural y funcional han permitido obtener datos muy interesantes, aunque todavía preliminares. En este artículo se comentarán primero los trabajos que estudian las diferencias en neurodesarrollo y el efecto que las hormonas parecen tener en éstas y, más adelante, los que evalúan las diferencias halladas en el cerebro adulto: neuroanatómicas, neurofuncionales y de neurotransmisión. También se revisarán algunos resultados sobre diferencias sexuales cerebrales en pacientes con esquizofrenia y depresión.*

**Palabras clave:** *diferencias de sexo, cerebro, hormonas sexuales, neurotransmisión.*

### Summary

*In recent years, interest in the effects of gender or sex on brain morphology has rapidly increased. Structural and functional imaging studies offer us important though preliminary results. In this review, we will first comment on research dealing with neurodevelopmental differences and the influence hormones appear to have on them. We will further review studies on sex differences in the healthy brain (anatomical, functional and in neurotransmission). Finally, we will summarize the literature on brain sex differences in patients with schizophrenia and depression.*

**Key words:** *sex differences, brain, sex hormones, neurotransmission.*

## INTRODUCCIÓN

El estudio de las diferencias sexuales en psiquiatría y en las neurociencias es relativamente reciente, y está experimentando un especial auge desde hace unos años. Desde un punto de vista clínico, son cada vez más los estudios que revelan diferencias de género en diversas patologías, como la esquizofrenia<sup>1</sup> o la depresión<sup>2</sup>. Las diferencias se encuentran no sólo en variables socio-demográficas o sintomatológicas, sino también en la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

De no menos relevancia para la práctica clínica es la investigación básica que se está llevando a cabo para estudiar las diferencias biológicas entre mujeres y hom-

bres, tanto en personas sanas como enfermas. Las diferencias cerebrales se han estudiado sobre todo mediante técnicas de neuroimagen, ya sean estructurales (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética nuclear [RMN]), como funcionales (tomografía por emisión de positrones [TEP], tomografía computarizada por emisión de fotón simple [SPECT], resonancia magnética funcional [RMNf], y resonancia magnética espectroscópica [RME]). Además, existe ya abundante literatura sobre diferencias neuroquímicas en los sistemas de neurotransmisión, que probablemente tendrá en el futuro importantes aplicaciones para el desarrollo de nuevos fármacos.

En el ámbito de las diferencias biológicas cerebrales entre mujeres y hombres, los resultados suelen mostrar diferencias, tanto en la normalidad como en la enfermedad. Sin embargo, hay que resaltar tanto la relativa escasez de estudios como la existencia de datos a menudo contradictorios, por lo que las conclusiones en este campo deben ser tomadas siempre con cautela y deberán ser consideradas, en cualquier caso, como provisionales.

### CORRESPONDENCIA:

J. Usall i Rodié.  
Centre de Salut Mental «El Prat».  
Av. Verge de Montserrat, 24, 2ª planta.  
08820 El Prat de Llobregat. Barcelona.

## EFFECTO DE LAS HORMONAS EN EL DESARROLLO CEREBRAL

*El cerebro, como el cuerpo, es intrínsecamente femenino.*

Simon LeVay

En los animales sexualmente dimórficos el patrón de desarrollo sexual es intrínsecamente femenino<sup>3</sup>. Hasta las 6 semanas de gestación los embriones masculinos y femeninos tienen las gónadas indiferenciadas y son morfológicamente iguales. El desarrollo de las características masculinas está determinado por un gen activador específico del cromosoma Y (el SRY) que produce la conversión de las gónadas embrionarias en testículos. Si no está presente el cromosoma Y, se desarrollan los ovarios. Hacia la semana 9-18 la acción de los andrógenos diferencia el feto como masculino. La diferenciación sexual del feto está, por tanto, directamente influida por las hormonas secretadas por las gónadas y sólo indirectamente por la dotación genética.

La exposición perinatal a las hormonas sexuales parece ser la responsable del dimorfismo sexual cerebral, tanto en morfología como en función. El período más importante para el desarrollo del cerebro fetal se estima que coincide con aquél en que las hormonas inducen la diferenciación gonadal<sup>4</sup>. Los niveles de andrógenos en los fetos masculinos se mantienen elevados al menos dos semanas después del desarrollo de los genitales, y este hecho sugiere que éste puede ser el período de la diferenciación sexual del cerebro. Los procesos de desarrollo y maduración del cerebro parecen continuar después del nacimiento, en la adolescencia y hasta la vida adulta.

Estudios realizados con RMN que evalúan los cambios morfológicos cerebrales durante el desarrollo han mostrado hallazgos interesantes sobre el dimorfismo sexual. Un estudio de Caviness 1996<sup>5</sup> examinó los cerebros de 15 mujeres y 15 hombres de entre 7-11 años y los comparó a los de una muestra de 10 mujeres y 10 hombres adultos. Encontró que en la muestra de niños/as el volumen del cerebro de las mujeres era el 93% del de los hombres. Además halló que en las mujeres el caudado era proporcionalmente mayor que en hombres. Giedd et al<sup>6</sup> en una muestra de 104 niños/as de edades comprendidas entre 4-18 años, y Reiss et al<sup>7</sup> hallaron unos resultados similares. En los estudios de Caviness<sup>5</sup> y de Giedd<sup>4</sup> se examinaron también los efectos de la edad y los procesos de maduración. Caviness et al encontraron que en los hombres, a diferencia de en las mujeres, en que se mantenía constante, el volumen de las estructuras de sustancia gris subcortical del cerebro anterior era mayor en adolescentes que en adultos, y en el estudio de Giedd<sup>6</sup> se observó que en los hombres el volumen de caudado y putamen disminuía con la edad (sobre todo a partir de los 11 años) y el volumen ventricular aumentaba.

## DIFERENCIAS DE SEXO CEREBRALES: ANATÓMICAS Y FUNCIONALES

Aunque no existen muchos resultados contrastados, se han observado diferencias anatómicas y funcionales en el

cerebro de mujeres y hombres. Entre los hallazgos más replicados tanto en estudios de autopsias como de neuroimagen está que los hombres tienen un tamaño cerebral mayor que las mujeres (un 10% aproximadamente)<sup>8</sup>, y estas diferencias son generalizadas y no parecen afectar ningún lóbulo cerebral en particular<sup>6,9</sup>. Las mujeres, sin embargo, tienen un mayor tamaño cerebral con relación a su cuerpo que los hombres<sup>10</sup>. En personas adultas se ha encontrado también que las estructuras subcorticales como el caudado son proporcionalmente mayores en las mujeres que en los hombres<sup>9</sup>. Murphy et al<sup>9</sup> también hallaron que el tálamo era proporcionalmente mayor en mujeres.

Respecto a las diferencias en la composición relativa del tejido cerebral (porcentaje entre materia gris, materia blanca y líquido cerebroespinal y volumen total) existen pocos estudios, pero se ha hallado que los porcentajes de materia gris en el córtex prefrontal dorsolateral y en el giro temporal superior eran 23,2% y 12,8% mayores, respectivamente, en mujeres que en hombres. Estos hallazgos sugieren un correlato biológico entre este incremento de la materia gris en áreas relacionadas con el lenguaje y los hallazgos de que las mujeres rinden más en tareas verbales<sup>8</sup>.

Las diferencias de sexo en la lateralización cerebral se describieron hace ya 100 años en un estudio postmortem: los cerebros de las mujeres mostraban una mayor simetría entre los dos hemisferios cerebrales. Aunque algunos estudios más recientes no han hallado diferencias de sexo en la simetría cerebral<sup>9</sup>, otros apoyan la idea de que el cerebro de los hombres muestra una mayor asimetría cerebral que el de las mujeres<sup>11</sup>. En los hombres parece existir un predominio derecho, mientras que en las mujeres el predominio parece ser izquierdo<sup>3</sup>. La existencia de diferencias en el tamaño del cuerpo caloso es un tema controvertido. Una de las diferencias más citadas en las revisiones sobre diferencias de sexo neuroanatómicas es la de un mayor tamaño del cuerpo caloso en mujeres<sup>12</sup>; sin embargo, en un metaanálisis realizado por Bishop y Wahlsten en 1997 con 49 estudios publicados desde 1980<sup>13</sup>, no se confirman estas diferencias. También se han realizado estudios sobre lateralización con pruebas funcionales. Shaywitz BA et al<sup>14</sup>, utilizando RMNF, encontraron que existían diferencias de sexo en las áreas cerebrales del lenguaje: para realizar tareas fonológicas los hombres mostraban una activación del gyros frontal inferior izquierdo, y las mujeres, una activación más difusa y bilateral del gyros frontal inferior. Además, un estudio que evaluaba las diferencias de sexo con magnetoencefalografía de campo auditivo evocado halló también evidencias de una mayor lateralización hemisférica en hombres que en mujeres<sup>15</sup>. Sin embargo, otros estudios con PET<sup>16</sup> y RMNF<sup>17</sup> que evaluaban tareas en la producción del habla como tareas de fluencia verbal, no encontraron diferencias en el patrón de activación entre mujeres y hombres. Estos resultados sugieren que de existir diferencias de sexo en la organización funcional cerebral del lenguaje éstas implican sólo algunos aspectos y no otros.

En estudios con animales se ha comprobado que la lateralidad típica masculina está determinada por la acción de la testosterona aromatizada a estrógenos, en el cerebro

fetal/neonatal, y que esta lateralidad podía ser revertida en ratas a las que se castraba o se sometía a estrés prenatalmente, y que esto provocaba un incremento del espesor del córtex izquierdo. Otros estudios muestran que la exposición perinatal a estrógenos en animales reduce el espesor cerebral y la exposición a progesterona lo incrementa<sup>18</sup>.

El dimorfismo sexual se ha hallado también con estudios funcionales. Un estudio de potenciales evocados halló mayores amplitudes y latencias más cortas cerebrales en mujeres<sup>19</sup>. Un hallazgo común en los estudios sobre diferencias de sexo funcionales es el de que las mujeres tienen un flujo sanguíneo cerebral mayor que los hombres<sup>20</sup>. Los resultados sobre un mayor metabolismo de la glucosa cerebral, sin embargo, no son tan consistentes<sup>21</sup>. Un estudio que puede ayudar a explicar estos resultados discordantes es el de Hatazawa et al<sup>22</sup> quienes utilizaron el TEP para estudiar la utilización de la glucosa cerebral y hallaron que mientras que en mujeres los cerebros eran un 9% más pequeños que en hombres, el metabolismo era 9% más elevado en éstas. También hallaron que las tasas de metabolismo eran inversamente proporcionales al tamaño del cerebro, de forma independiente del sexo. Por tanto, concluyeron que las diferencias de sexo en el metabolismo desaparecen si se ajusta por tamaño cerebral. En un estudio muy interesante de Gur et al<sup>23</sup> se evaluó la distribución regional del metabolismo de la glucosa cerebral con TEP en 61 adultos sanos en reposo. Observaron que los hombres tenían un metabolismo más elevado en las regiones temporolímbicas y en el cerebelo, y las mujeres un metabolismo más elevado en el córtex cingulado, que es uno de los componentes más complejos del sistema límbico.

Murphy et al<sup>9</sup>, además, mostraron que los cambios que se producen en el metabolismo de la glucosa por la edad también tienen diferentes patrones según el sexo: con la edad las mujeres presentan un significativo declive en el metabolismo de la glucosa en el hipocampo y el tálamo que hace que mientras que en mujeres jóvenes es mayor que en hombres, en mujeres de setenta años es menor que en hombres.

Los efectos que la edad provoca en el cerebro son todavía poco conocidos y menos todavía se conocen éstos en función del sexo. Andreasen et al<sup>24</sup> hallaron que mientras que en los hombres el tamaño ventricular aumenta de forma importante hacia los 40 años, en las mujeres este proceso tiene lugar hacia los 50. Estudios posteriores han confirmado que los hombres muestran más cambios con la edad que las mujeres, con una mayor pérdida de volumen en el lóbulo temporal y frontal<sup>21</sup>. Gur et al<sup>25</sup> también hallaron diferencias sexuales en el efecto de la edad sobre la lateralización cerebral. En los hombres el volumen del hemisferio izquierdo decrecía más que en las mujeres.

## DIFERENCIAS DE SEXO COGNITIVAS

Aunque los estudios que comparan las funciones cerebrales entre mujeres y hombres son muy preliminares,

se han encontrado diferencias en el procesamiento de algunas tareas cognitivas y de emociones: en el procesamiento de las emociones las mujeres parecen activar las partes del cerebro más evolucionadas (las responsables del procesamiento simbólico de las emociones); mientras que los hombres activan las partes más primitivas de su sistema límbico (aquellas implicadas en las acciones directas)<sup>26</sup>.

También existen estudios sobre función cognitiva que encuentran que, en general, las mujeres tienen más habilidades verbales y perceptuales y los hombres más visoespaciales. Estas diferencias pueden ser explicadas, en parte, por la exposición perinatal a los esteroides sexuales. La exposición prenatal a altos niveles de progesterona feminiza el cerebro e incrementa el espesor cortical y la inteligencia en ambos sexos. El efecto de los andrógenos sobre la cognición es complejo. Durante el desarrollo, los andrógenos parecen retrasar el crecimiento del córtex cerebral, hacer más lenta la maduración cortical y dificultar el aprendizaje. Después de la pubertad parece existir una relación curvilínea entre la testosterona y las habilidades espaciales y matemáticas, de manera que en los hombres niveles de testosterona bajos son beneficiosos para su rendimiento en estas áreas, y en mujeres lo son los niveles altos<sup>26</sup>.

Estudios con RMN y TEP sugieren que mujeres y hombres utilizan de diferente forma diferentes áreas cerebrales para realizar diversos procesos mentales. Los hallazgos más contrastados se refieren a que para procesar el lenguaje las mujeres utilizan tanto el hemisferio izquierdo como el derecho y los hombres sólo el izquierdo<sup>27</sup>.

Todos estos resultados sobre diferencias en las funciones cognitivas entre mujeres y hombres deben considerarse preliminares y, en general, poco contrastados. Se deben evitar las generalizaciones porque con los datos de que disponemos actualmente las diferencias halladas son pequeñas. Por lo que respecta, por ejemplo, a las diferencias visoespaciales, un metaanálisis realizado en 1995 no halló diferencias importantes entre mujeres y hombres<sup>28</sup>.

## DIFERENCIAS DE SEXO EN LOS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Las hormonas gonadales determinan los patrones de desarrollo femeninos y masculinos e influyen en la fisiología por vía tanto genómica como a través de mecanismos de membrana. Las hormonas sexuales afectan las funciones neuronales regulando la síntesis y la actividad de enzimas, neurotransmisores, receptores y efectores.

Los esteroides son potentes moduladores bimodales del receptor GABA<sub>A</sub>. Dado que este receptor controla la excitabilidad neuronal, su regulación tiene importantes consecuencias fisiológicas y farmacológicas. Algunos metabolitos de la progesterona (3 $\alpha$ -5 $\alpha$  tetrahidroprogesterona THP, y 3 $\alpha$ -5 $\alpha$  tetrahidrodeoxicorticosterona) son agonistas del receptor GABA<sub>A</sub>, mientras que el sulfato de pregnenolona (PS) y el sulfato de la dehidroepinandros-

terona (DHEAS) son antagonistas de este receptor. La distribución cerebral de esteroides GABAérgicos es sexualmente dimórfica. Durante la fase luteal y en el embarazo, los niveles de THP en plasma y cerebro están aumentados y ejercen una acción sedativa y ansiolítica. Es posible que su descenso premenstrual o posparto pueda explicar un empeoramiento de la ansiedad similar al observado por abstinencia de benzodiazepinas<sup>29</sup>. Los estrógenos también parecen tener un efecto de regulación al alza (*upregulation*) del receptor GABA<sub>A</sub>. Por tanto, las fluctuaciones de progesterona, THP y estrógenos durante el ciclo menstrual pueden contribuir a los cambios que se producen en el ánimo en algunas mujeres<sup>26</sup>.

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales también son sexualmente dimórficos. En algunas áreas ricas en dopamina existen receptores para progesterona y estrógenos. Los estrógenos parecen tener unos efectos de membrana rápidos a corto plazo a través de la alteración de la función en la sinapsis dopaminérgica; y también unos efectos genómicos a más largo plazo modificando la síntesis de los receptores de dopamina<sup>30</sup>.

Los sistemas serotoninérgicos cerebrales presentan asimismo diferencias sexuales. Se han hallado niveles más elevados de triptófano y ácido 5-hidroxiindolacético (5.HIAA) cerebral en mujeres<sup>31</sup>, así como una mayor densidad y una dominación hemisférica derecha más pronunciada de los lugares de unión a imipramina en el córtex orbital. También se han encontrado diferencias sexuales en la sensibilidad a la estimulación 5-HT y ésta puede estar en la base de las diferencias de género que existen en conducta sexual, agresividad, impulsividad y algunos trastornos mentales<sup>26</sup>.

El sistema colinérgico también parece presentar diferencias entre mujeres y hombres. En las mujeres se han encontrado niveles más altos de acetilcolina, colina acetiltransferasa (ChAT) y receptores muscarínicos en varias zonas cerebrales. Estas diferencias pueden, en parte, estar determinadas por las hormonas sexuales ya que se ha hallado que los estrógenos incrementan la actividad de la ChAT<sup>26</sup>.

## DIFERENCIAS DE SEXO CEREBRALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Las técnicas de neuroimagen cerebral también han sido utilizadas para estudiar, de forma específica, las diferencias de género, estructurales y funcionales, en enfermos con esquizofrenia. Los resultados obtenidos son variables y controvertidos.

Varios estudios con RMN sugieren que el aumento del tamaño ventricular hallado en los enfermos esquizofrénicos es más predominante en los enfermos varones<sup>32,33</sup>. Otros estudios, menos numerosos, han encontrado resultados contrarios: las mujeres con esquizofrenia tenían un aumento del tamaño ventricular, comparadas con las mujeres sanas, mientras que en los enfermos varones no se encontraban diferencias significativas en comparación con los hombres sanos<sup>34</sup>. Estas discordancias podrían ser

explicadas por algunas evidencias que apuntan a que, al menos en pacientes varones, existe un aumento del volumen ventricular en los pacientes con esquizofrenia esporádica<sup>35</sup>.

Otro hallazgo frecuente es la existencia de un mayor número de anomalías estructurales en enfermos varones<sup>33,36</sup>, siendo las más frecuentemente descritas las localizadas en el cuerpo calloso<sup>37</sup>.

También se han analizado las alteraciones del lóbulo temporal en función del sexo. Los estudios muestran resultados heterogéneos. Cowell et al<sup>38</sup> y, en un estudio más reciente, Bryant et al<sup>39</sup> hallaron una disminución en el volumen total del lóbulo temporal izquierdo en hombres con esquizofrenia, pero no en mujeres con esquizofrenia. Flaum et al<sup>40</sup>, sin embargo, no encontraron diferencias de sexo en el volumen de los lóbulos temporales.

La neuropatología regional relacionada con ciertos síntomas de esquizofrenia parece ser sexualmente dimórfica. Cowell et al<sup>38</sup> hallaron que en mujeres un mayor volumen frontal se asociaba a una desorganización y una suspicacia-hostilidad más grave; mientras que en hombres era un menor volumen del lóbulo lo que se asociaba a una desorganización más grave y no correlacionaba con la suspicacia-hostilidad. Un estudio de Malla et al<sup>41</sup> en pacientes con esquizofrenia halló que la atrofia difusa cerebral se asociaba a síntomas psicóticos positivos en mujeres, pero no en hombres.

Por lo que respecta a estudios de neuroimagen funcionales, se han realizado pocos trabajos que investiguen las diferencias de sexo en enfermos esquizofrénicos. Gur y Gur<sup>20</sup> encontraron que las mujeres esquizofrénicas mostraban muy pocos cambios en el flujo sanguíneo cerebral al pasar del estado de reposo al de realización de tareas verbales y espaciales. Los hombres con esquizofrenia y los controles (hombres y mujeres), por el contrario, mostraban un mayor incremento en las mismas condiciones.

A pesar de la heterogeneidad de los resultados, se podría concluir que, cuando se encuentran diferencias de género, los hallazgos más frecuentes muestran una mayor divergencia neuroanatómica de los hombres esquizofrénicos que de las mujeres esquizofrénicas, respecto a los controles. Las anomalías, además, aparecen lateralizadas en el hemisferio izquierdo<sup>42</sup>.

## DIFERENCIAS DE SEXO CEREBRALES EN LA DEPRESIÓN

Existen muchos menos estudios sobre diferencias de sexo cerebrales en depresión. Un estudio interesante es el realizado por George MS et al<sup>43</sup> que utilizaron el PET para evaluar el flujo sanguíneo cerebral durante estados transitorios autoinducidos de tristeza y alegría. Se incluyeron 10 mujeres y 10 hombres apareados por edad que fueron evaluados en estado basal y durante estados de tristeza, alegría y neutros autoinducidos por recuerdos y mirando caras. Las mujeres activaban una más amplia área del sistema límbico que los hombres, durante el es-

tado de tristeza. Además, una de las áreas que se activaban más en mujeres respecto a los hombres era el córtex mesial prefrontal, que es un área que se había hallado hipocativa en pacientes con depresión<sup>44</sup>. Aunque estos resultados aportan sólo evidencias indirectas, sugieren diferencias de sexo funcionales del sistema límbico que pueden explicar las diferencias en vulnerabilidad a la depresión.

Otro estudio interesante es el realizado por Nishizawa S et al<sup>45</sup> que midieron las tasas de la síntesis de serotonina en el cerebro humano. Encontraron que en hombres sanos la tasa media de síntesis de serotonina era 52% más elevada que en mujeres sanas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A. Diferencias de género en la esquizofrenia. Una revisión de la literatura. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000; 3:178-85.
- Usall J. Diferencias de género en los trastornos del estado de ánimo: una revisión de la literatura. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2001;29(4):269-74.
- LeVay S. *The sexual brain*. Cambridge: MA MIT Press; 1993.
- Reinisch J, Gandelman R, Spiegel F. Prenatal gonadal steroidal influences on gender-related behavior. En: DeVried G, De Brui J, Uylings H, et al editores. *Progress in Brain Research: Sex differences in the brain*. Amsterdam: Elsevier; 1979.
- Caviness VS, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex* 1996;6:726-36.
- Giedd J, Snell J, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 1996;6:551-60.
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children: a volumetric imaging study. *Brain* 1996;119:1763-74.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 1995;61(3):129-35.
- Murphy DG, DeCarli C, McIntosh AR, Daly E, Mentis MJ, Pietrini P, 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* 1996;53:585-94.
- Juraska JM. Sex differences in cognitive regions of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:105-19.
- Kulynych J, Vladar K, Jones D, Weinberger DR. Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cereb Cortex* 1994;4:107-18.
- Allen L, Richey M, Chai J, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci* 1991;11:933-42.
- Bishop KM, Wahlsten D. Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:581-601.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995;373:606-9.
- Reite M, Sheeder J, Teale P, Richardson D, Adams M, Simon J. MEG-based brain laterality: sex differences in normal adults. *Neuropsychologica* 1995;33:1607-16.
- Buckner RL, Raichle MR, Petersen SE. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 1995;74:2163-73.
- Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Sarimaki A, Stevenson J, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:492-8.
- Diamond MC. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:121-9.
- Josiassen RC, Roemer RA, Johnson MM, Shagass C. Are gender differences in schizophrenia reflected in brain event-related potentials? *Schizophr Bull* 1990; 16:229-46.
- Gur RE, Gur RC. Gender differences in regional cerebral blood flow. *Schizophr Bull* 1990;16:247-54.
- Nopoulos PC, Andreasen NC. Gender differences in neuroimaging findings. En: Liebenluft E, editor. *Gender differences in mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press; 1999.
- Hatazawa J, Brooks RA, Di Chiro G, Campbell G. Global cerebral glucose utilization is independent of brain size: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:571-6.
- Gur RC, Mozley LH, Mozley PD, Resnick SM, Karp JS, Alavi A, et al. Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science* 1995;267(5197):528-31.
- Andreasen NC, Swayze V, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with CT scanning: effects of gender, age and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1008-15.
- Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88: 2845-9.
- Majewska MD. Sex differences in brain morphology and pharmacodynamics. En: Jensvold ME, Halbreich U, Hamilton J, editores. *Psychopharmacology and women*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.

27. Rogers L. *Sexing the brain*. London: Phoenix; 1999.
28. Voyer D, Voyer S, Bryden MP. Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull* 1995; 117:250-70.
29. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous modulators of the GABA-A receptor: mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992; 38:379-95.
30. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994;5(1):27-42.
31. Carlsson M, Carlsson A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:53-61.
32. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW II, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(1):35-44.
33. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC. Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1648-54.
34. Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, et al. Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry* 1994;151(3):343-50.
35. O'Connell P, Woodruff PWR, Wright I, Jones P, Murray RM. Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted? *Schizophr Res* 1997;23:97-106.
36. Lewine RRJ, Gulley LR, Risch SC, Jewart R, Houpt JL. Sexual dimorphism, brain morphology, and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:195-204.
37. Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, Sheard C, Cooper JE, Medley I. 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* 1990;47(11):1060-4.
38. Cowell PE, Kostianovsky DJ, Gur RC, Turetsky BI, Gur RE. Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:799-805.
39. Bryant NL, Buchanan RW, Vladar K, Breier A, Rothman M. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 1999;156:603-9.
40. Flaum M, Swayze VWII, O'Leary DS, Yuh WTC, Ehrhardt JC, Arndt SV, et al. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:704-14.
41. Malla AK, Tarhar J, Norman RMG, Assis L. Computed tomographic findings in schizophrenia: relation with symptom dimensions and sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(2):131-8.
42. Lewine RRJ, Seeman MV. Gender, brain and schizophrenia. En: Seeman MV, editor. *Gender and psychopathology*. Washington: American Psychiatric Press; 1995.
43. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Herscovitch P, Post RM. Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biol Psychiatry* 1996;40:859-71.
44. George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1993;64:6-13.
45. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5308-13.