



UNA SALUTE A MISURA DI DONNA
NELLA REGIONE CAMPANIA

Progetto coordinato da E. Reale

LA SCHIZOFRENIA E LA DIFFERENZA DI GENERE

Giuseppina Boidi¹

Primario del Dipartimento di Salute Mentale dell'USL 3 Genova

- 1. PREMESSA**
- 2. DATI DELLA LETTERATURA**
- 3. IPOTESI ESPLICATIVE**
- 4. PROBLEMI CHE SCATURISCONO DA UNA PROSPETTIVA DI GENERE**
- 5. PROPOSTE**
- 6. CONCLUSIONI**

¹ Ha collaborato al rapporto nazionale, coordinato da Elvira Reale, sulla salute a misura di donna

1. PREMESSA

Sappiamo che i disturbi mentali si manifestano con modalità diversa nei due sessi per quanto riguarda la frequenza, i fattori di rischio, il decorso, la sintomatologia ed il ricorso al trattamento.

Per questo motivo è fondamentale mettere in luce le differenze, allo scopo di sviluppare politiche sanitarie sensibili e programmare specifiche linee di condotta dal punto di vista del trattamento e dell'organizzazione dei servizi.

Alcuni disturbi, in particolare quelli dello spettro ansioso-depressivo e i disturbi del comportamento alimentare, sono molto più rappresentati nelle donne.

Tener conto del punto di vista del genere è comunque opportuno, anche per le malattie mentali gravi come la schizofrenia in cui non vi sono macroscopiche differenze nell'espressione del disturbo o addirittura viene riportato in letteratura un più favorevole andamento nelle donne.

In questi casi, modelli sperimentali di malattia costruiti prevalentemente su profili maschili rischiano di sottovalutare specifici fattori di rischio o di protezione e di attuare trattamenti meno efficaci.

Ci è sembrato utile presentare i dati relativi alla **schizofrenia**, per mettere in luce gli effetti della scarsa considerazione dei profili di malattia specifici per il genere.

2. DATI DELLA LETTERATURA

L'esperienza clinica ci ricorda che le donne tendono a sperimentare forme di schizofrenia meno gravi e disabilitanti dei maschi.

Solo nella letteratura più recente però, sono presenti riferimenti più specifici alle differenze di genere sia per quanto riguarda la sintomatologia e l'andamento del disturbo sia per quanto riguarda le modalità assistenziali..

Va peraltro precisato che per un disturbo considerato tra i più gravi ed invalidanti ed oggetto di numerosissime ricerche, le variabili correlate al sesso non vengono sistematicamente esplorate. Infatti:

1) Il campione reclutato è prevalentemente maschile. Nella gran parte delle ricerche sulla schizofrenia la percentuale dei maschi reclutati è sensibilmente più alta, sino a cinque volte ad uno. Le procedure di selezione per diverse ragioni privilegiano i maschi (reclutamento ospedaliero, esclusione delle donne dai protocolli farmacologici per le fluttuazioni ormonali legate al ciclo riproduttivo, forme di schizofrenia femminile con sintomi sottosoglia per i criteri diagnostici più selettivi, limitazione del campione a pazienti più giovani) e **quindi il profilo di malattia su cui sono costruite le ipotesi di ricerca e che serve da indicazione per le linee guida di trattamento è prevalentemente legato alle caratteristiche della popolazione maschile.**

2) Non vengono fatte correlazioni tra variabili di esito e sesso. Nella quasi totalità della produzione scientifica anche se il campione viene suddiviso per sesso, le variabili che possono influenzare la risposta al trattamento, il decorso e l'esito, sono testate sull'insieme dei casi del campione.

3) Le differenze significative fra i due sessi sono state evidenziate solo da alcune ricerche che in modo esplicito hanno individuato l'espressività della malattia nei maschi e nelle femmine. Da una decina d'anni alcuni ricercatori, soprattutto inglesi e scandinavi, hanno cominciato a intraprendere studi basati sul genere. In nessuno degli stessi si afferma che donne e uomini sperimentino forme diverse di malattia, piuttosto si pone l'accento sulla prevalenza di sottotipi nei due sessi e su rilevanti differenze nelle alcune aree.

Per quanto riguarda l'**incidenza**, studi recenti rilevano un tasso maggiore nei maschi, secondo alcuni autori sino a 2 a 1

E' possibile che i dati riflettano una maggior tendenza a entrare in contatto con i servizi psichiatrici da parte dei maschi, data la maggiore gravità del quadro clinico, soprattutto a livello comportamentale.

In molti casi la schizofrenia femminile, presentando condotte adattative più consone al ruolo tradizionale (ritiro, passività), rischia di essere **sottodiagnosticata**.

Il dato più confermato riguarda l'**età di esordio**.

Pur non essendo facile stabilire l'esatto esordio, perché i sintomi sono insidiosi e devono essere giudicati retrospettivamente, tutte le ricerche confermano un esordio più tardivo nelle donne dell'ordine di cinque anni con picco maschile tra i 18 e i 25 anni e duplice picco femminile tra i 25-35 e tra i 44 e i 55 anni.

Secondo alcuni il disturbo schizofrenico sarebbe diagnosticato prima nei maschi a causa della maggiore aggressività.

E' anche possibile che vi sia una maggiore tolleranza per le donne affette da schizofrenia, per cui le famiglie ricorrerebbero più tardi ai servizi specialistici.

Un dato ampiamente confermato è che il 50-60% dei maschi, ma solo il 20-30% delle femmine, hanno la loro prima ammissione in ospedale intorno ai 25 anni.

Questo andamento si mantiene in diverse culture e con differenti sistemi diagnostici.

Per quanto riguarda il **decorso e l'esito**, si evidenzia che a diverse fasi di *follow-up* l'esito è migliore per le donne sia considerando misure cliniche quali tempo di ospedalizzazione e ricadute sia fattori come adattamento sociale, stato occupazionale e matrimonio.

Mentre i maschi in un numero relativamente alto si avvalgono di strutture residenziali, è più facile che le donne vivano con famiglia propria o con parenti. Va ricordato che questa differenza sembra attenuarsi sul lunghissimo periodo, come si è visto nelle ricerche con *follow-up* di 20 anni ed oltre.

Il suicidio è più frequente nei maschi (6 a 1) così come gli atti di violenza che portano a provvedimenti giudiziari. Tuttavia le donne hanno un tasso di mortalità più alto.

Sebbene le donne abbiano un esito migliore, bisogna ricordare che quando questo non avviene, esse tendono a stare peggio rispetto ai maschi a parità di altre condizioni.

Maggiori stress sociali come l'essere *homeless*, povere e a rischio di abusi fisici e sessuali crea una qualità di vita molto povera nelle donne con psicosi cronica.

Il funzionamento premorbo è peggiore nei maschi, con maggior numero di deficit intellettivi e sociali e progressivo declino (in un quinto dei casi ad esordio infantile).

Le donne raggiungono, dato l'esordio tardivo, un più appropriato sviluppo psicologico e sociale, considerato di per se un indice prognostico favorevole. Hanno più alta probabilità di avere una relazione affettiva significativa, maggiore autonomia rispetto alla famiglia di origine, minor isolamento.

La sintomatologia mostra pure alcune differenze interessanti. E' più frequente che i maschi tendano ad avere sintomi negativi e deficitari con ritiro sociale e appiattimento affettivo mentre le donne più facilmente mostrano sintomi affettivi come ansia, depressione, disforia, esplosività con tratti paranoidei.

I maschi sono più a rischio per abuso di sostanze e comportamenti antisociali.

Alcuni autori presuppongono tre sottotipi di schizofrenia, con una forma quasi esclusivamente maschile caratterizzata da esordio precoce, complicazioni ostetriche, nascita in inverno, sintomi negativi; una forma paranoide con uguale distribuzione fra i sessi ed una forma schizoaffettiva quasi esclusivamente femminile.

Maschi e femmine hanno gradi diversi di **rischio genetico** con maggior familiarità nelle donne (5% verso 2%). Questo dato viene interpretato supponendo l'esistenza di forme gravi, non legate a rischio genetico, a predominanza maschile.

La risposta ai farmaci è migliore nella donna con minor incidenza di distonia e acatisia, ma maggiore incidenza di discinesia tardiva soprattutto dopo la menopausa. Le donne rispondono a dosi minori di neurolettici che hanno una maggior durata d'azione per l'effetto deposito nel grasso corporeo con conseguente protezione verso le ricadute. Dopo la menopausa, le donne richiedono più alte dosi di neurolettici.

Le attitudini dei familiari mostrano nei due sessi significative differenze. Le famiglie si comportano in modo diverso con i figli ammalati secondo modalità legate più al genere che alla malattia. Le pressioni culturali e sociali verso i maschi sono più alte e le aspettative che li riguardano sono meno realistiche.

L'esordio precoce determina maggiore stress perché le famiglie si colpevolizzano di più, non potendo attribuire la causa della malattia a fattori esterni, come accade invece nel caso delle figlie che ammalando più tardi, hanno già sperimentato rapporti esterni alla famiglia.

E' stata trovata maggior incidenza di fattori che aumentano le tensioni familiari nelle famiglie con figli maschi probabilmente in conseguenza dell'aggressività maschile e del peso di comportamenti di ritiro sociale.

La compliance al trattamento nelle donne è migliore.

Come abbiamo già ricordato, sia per l'esordio tardivo, sia perché i sintomi precoci sono meno severi, sia perché le famiglie tollerano più facilmente nelle figlie il progressivo ritiro sociale, le donne giungono molto tardi all'osservazione; cercano più facilmente aiuto spontaneamente e collaborano meglio ai programmi di trattamento.

Dall'analisi di questi dati ricaviamo che la **prognosi** in generale è peggiore per i maschi e che la differenza tra i sessi è rilevante soprattutto per quanto riguarda le relazioni interpersonali e la competenza sociale.

La richiesta di intervento psichiatrico, vede una più alta percentuale di maschi al primo contatto con i servizi, soprattutto ospedalieri, sicuramente per la maggiore frequenza di comportamenti aggressivi.

La risposta dei servizi di cura è diversa nei due sessi. Studi su pazienti lungo assistiti mettono in evidenza che le donne sono meno rappresentate nei programmi di cura intensiva mirati al recupero delle competenze sociali.

E' meno facile che le donne ricevano trattamenti riabilitativi e psicologici mentre tendono ad avere maggior supporto assistenziale.

Sono meno avviate a programmi di training educativo ed occupazionale e meno rappresentate negli inserimenti lavorativi (d'altra parte basti pensare che negli studi di esito lo stato di casalinga nelle donne è equiparato a quello di lavoratore).

Probabilmente perché le donne hanno meno disturbi della condotta, ricevono meno tempo di trattamento (in alcune ricerche da metà ad un terzo rispetto ai maschi).

Non si tiene conto del peso dei compiti domestici, per cui non sono quasi mai previsti specifici programmi di sostegno.

Anche se i dati presentati in relazione alle principali differenze tra i sessi sono da considerarsi significativi, **dobbiamo segnalare la necessità di ulteriori approfondimenti** tenendo anche conto di due tipi di *bias* che possono influenzare i risultati:

- 1) ***bias* legati al campione.** Si riferiscono alle procedure adottate per selezionare il campione. Siccome i maschi hanno condotte disadattive meno tollerate dalla società, è più facile che vengano ospedalizzati e quindi inseriti negli studi epidemiologici. Inoltre le influenze socio culturali proteggono le donne dall'ospedalizzazione che in certe società è considerato uno stigma; infine, l'accessibilità ai servizi per i due sessi è diversa perché, essendo i maschi la principale fonte di reddito, hanno priorità rispetto ai trattamenti.
- 2) ***Bias* legati ai criteri diagnostici.** Vi è evidenza che è più facile che i maschi ricevano una diagnosi di schizofrenia quando sono usati criteri restrittivi, che non valutano alcuni sintomi sottosoglia più frequenti nelle forme femminili.

3. IPOTESI ESPLICATIVE

Occorre premettere che nessun fattore tra quelli presi in esame può essere considerato isolatamente, ma può agire come elemento di protezione o rischio in una malattia con eziologia e decorso multideterminati.

La principale differenza tra i sessi è che i maschi ammalano prima. Ne segue che l'età d'esordio è il principale dei fattori che influenzano il decorso e l'esito.

Ci si chiede se le forme di schizofrenia che colpiscono uomini e donne siano la stessa malattia con diversa età di esordio o rappresentino sottotipi diversi. I risultati degli studi hanno stimolato la ricerca sulla presenza di specifici fattori di rischio, biologici e ambientali.

Fattori biologici

1) fattori legati allo sviluppo cerebrale. Questa ipotesi, sulla base del fatto che i maschi tendono a manifestare una forma più severa di malattia, caratterizzata da esordio precoce, funzionamento premorbo deficitario con problemi emotivi nell'infanzia, sintomi negativi, esito sfavorevole e alto numero di complicanze ostetriche perinatali, prevede una maggior suscettibilità maschile ai disordini dello sviluppo cerebrale. Questo avverrebbe per la minor maturazione e mielinizzazione del cervello dei maschi al momento della nascita per interferenza del testosterone prenatale e per la minor capacità dei maschi a compensare lesioni unilaterali.

2) fattori endocrini. Si riferiscono al duplice effetto protettivo degli estrogeni:

- **Organizzativo**, i cui effetti avvengono nella vita fetale e lasciano un'impronta sullo sviluppo cerebrale nel favorire precoci connessioni sinaptiche.
- **Attivante**, i cui effetti sono diretta conseguenza degli ormoni circolanti. Viene ipotizzato un effetto protettivo degli estrogeni grazie all'attività simil neurolettica di aumento della densità dei recettori dopaminergici. E' descritta, infatti, un'esacerbazione dei sintomi nella donna in fase premenstruale, nel post partum e in menopausa. Questo spiegherebbe la miglior risposta delle donne a basse dosi di farmaci. I cambiamenti nei livelli ormonali durante il ciclo mestruale porterebbero a labilità affettiva e colorirebbero il quadro della malattia con più sintomi dell'umore e paranoidei.

Fattori psicosociali

Le teorie ambientali suggeriscono che determinanti sociali, familiari e culturali esterni all'individuo plasmino l'espressione della malattia. I maschi sono soggetti a più alte aspettative e tendono a sopprimere segni di debolezza e sfiducia; negli stessi il picco di malattia nella prima adolescenza coincide con il periodo di maggiori pressioni

sociali e l'irrompere di una sintomatologia con effetti devastanti nella biografia costituisce un forte impedimento allo sviluppo psicosociale. I loro trattamenti contrastano con influenze culturali che scoraggiano la dipendenza e l'espressione verbale delle emozioni.

La donna si ammala di più in coincidenza di tappe biologiche che rappresentano anche momenti di rimodellamento del ruolo sociale (matrimonio, maternità). Mantiene in parte, anche se malata, il proprio ruolo di moglie e di madre o il lavoro di casalinga, con il vantaggio di un minor scarto tra gli obiettivi personali e il livello di funzionamento psicosociale.

La maggiore ospedalizzazione maschile ha l'effetto di indebolire i legami e le competenze sociali e questo può costituire ulteriore fattore di indebolimento dell'autostima.

Nell'uomo più spesso che nella donna la malattia sembra minacciare le abilità a fronteggiare le richieste che provengono dall'ambiente esterno.

Si è notata una differenza riguardo ai processi che influenzano l'ingresso nel sistema di cura, dove per i maschi spesso l'ospedalizzazione è il primo contatto con il trattamento, mentre la donna cerca più facilmente aiuto spontaneamente.

4. PROBLEMI CHE SCATURISCONO DA UNA PROSPETTIVA DI GENERE

Nonostante quanto descritto, l'importanza delle variabili legate al genere non trova rappresentatività sia nelle sperimentazioni sui farmaci, sia negli studi su decorso ed esito, sia nella manualistica e nella letteratura sull'organizzazione dei servizi. Riassumiamo i principali problemi che scaturiscono dalla mancata assunzione di una prospettiva di genere:

- 1) Il fatto che le donne siano poco rappresentate nei trials clinici o farmacologici** impedisce di mettere in evidenza le specificità della malattia e le differenze nella risposta al trattamento.
- 2) Il fatto che i criteri di reclutamento del campione di ricerca spesso limitino a 45 anni** l'età del campione osservato, esclude le forme femminili di frequente comparsa dopo tale limite di età.
- 3) Il fatto che le donne prendano contatto con i servizi specialistici spesso molti anni dopo l'esordio** implica un ritardato accesso al trattamento.
- 4) Il fatto che non si tenga conto della diversa risposta ai farmaci**, si accompagna al rischio che dosi inappropriate favoriscano gravi sintomi collaterali quali le disregolazioni endocrine e le discinesie tardive.
- 5) Il fatto della minor offerta di trattamenti mirati alla riabilitazione**, implica una bassa aspettativa degli operatori rispetto alle possibilità di migliorare competenze

sociali ai fini di un aumento dell'autostima. Ricordiamo che in molte ricerche l'aspettativa degli operatori viene considerata una variabile prognostica importante. Il ruolo di moglie, madre e casalinga sembra costituire di per se un sufficiente traguardo per le donne ammalate.

- 6) **Il fatto che le donne schizofreniche siano in un terzo dei casi mogli e madri** non sembra rappresentare uno specifico fattore di vulnerabilità per gli operatori, che raramente predispongono programmi per aiutare le donne nei compiti familiari.
- 7) **Il fatto di non predisporre politiche di assistenza post partum per donne a rischio**, influenza la futura relazione madre bambino.
- 8) **Il fatto che siano state osservate esacerbazioni in relazione a diversi momenti del ciclo mestruale**, implica di tener conto della correlazione tra clinica e fasi del ciclo mestruale.
- 9) **Il fatto che i maschi presentino una forma più grave a prevalenti sintomi negativi** ha orientato la ricerca verso trattamenti farmacologici e riabilitativi meno rispondenti alle esigenze della popolazione femminile

5. PROPOSTE

Mettere a fuoco le diverse caratteristiche e i problemi di una mancata prospettiva di genere significa anche e soprattutto riflettere sulle ricadute in termini di pianificazione di servizi, organizzazione di modelli di intervento, adozione di specifiche linee guida per il trattamento.

Per poter formulare ipotesi migliorative dobbiamo premettere che dal punto di vista metodologico è essenziale studiare il peso delle diverse variabili biologiche psicologiche e sociali in una prospettiva integrata.

Riteniamo utile integrare le attuali Linee guida del trattamento della schizofrenia con le seguenti proposte:

- 1) Considerare significativi solamente i risultati delle ricerche che utilizzino campioni caso-controllo che reclutino pazienti dei due sessi e che correlino le diverse variabili al campione diviso per sesso.
- 2) Adottare politiche di prevenzione che promuovano uno specifico addestramento degli operatori della *primary care* al riconoscimento delle differenze di presentazione del disturbo nei due sessi.
- 3) Predisporre protocolli di trattamento farmacologico specifici per sesso. Infatti, tenendo conto di rilevanti differenze nella farmacodinamica e della differenza di peso, non dovrebbero essere usati gli stessi dosaggi di farmaci. Occorre considerare

che, se i farmaci antipsicotici vengono usati ad alti dosaggi, viene perso nelle donne il ruolo protettivo degli estrogeni. Occorre differenziare il dosaggio in relazione al ciclo riproduttivo aumentando il dosaggio dei farmaci neurolettici dopo la menopausa. La maggiore presenza di sintomi della sfera affettiva nelle donne, consiglia l'uso di stabilizzanti dell'umore.

- 4) Predisporre linee guida per il trattamento integrato, farmacologico, psicologico e riabilitativo, che incontrino i bisogni di donne schizofreniche. I programmi di riabilitazione dovrebbero focalizzarsi sulle specifiche difficoltà di donne che, ancorché malate, potrebbero essere le principali figure di supporto delle proprie famiglie. In questo caso, i permessi del fine settimana durante le ospedalizzazioni potrebbero significare un carico di compiti ed impegni per la casa ed i figli su una persona che non è ancora in grado di sopportarli. Il riconoscimento che, dopo un episodio psicotico, la gestione delle attività domestiche può essere più gravosa che ritornare ad un lavoro retribuito, potrebbe aiutare donne impegnate in entrambi i compiti. I trattamenti devono prevedere uguali opportunità per uomini e donne di inserimento lavorativo e di gestione del tempo libero.
- 5) Predisporre specifici programmi per proteggere il periodo del *post partum* e le donne madri. Poiché la schizofrenia tende a svilupparsi tra i 25 e 30 anni, circa un terzo delle donne che si ammalano hanno già almeno un figlio. In passato, i figli delle madri schizofreniche erano di solito inseriti in istituti ed esposti a numerosi spostamenti con gravi ripercussioni sulla loro vita emotiva. Ai nostri giorni, circa i due terzi dei figli rimangono a casa, spesso accuditi dai padri mentre le madri sono ospedalizzate. Alcuni di questi bambini sembrano non avere serie conseguenze psicologiche, ma dobbiamo tener presente che alcuni sintomi psicotici mettono i bambini a rischio di isolamento ed esposti a situazioni di sofferenza. L'esperienza ci ricorda che le donne schizofreniche che sono madri, hanno un grande timore di perdere l'affidamento dei figli, sia temporaneamente durante un ricovero ospedaliero, sia permanentemente se vengono ritenute incapaci di assicurare ai figli una sufficiente assistenza. Dopo un episodio acuto, per questo motivo le donne esitano a chiedere aiuto nell'accudimento dei figli. Deve quindi essere previsto uno speciale supporto alla madre sia sotto forma di aiuto domestico sia sotto forma di sostegno emotivo al ruolo parentale.

6. CONCLUSIONI

Nonostante il crescente contributo di studi genere specifici, numerosi rimangono i problemi da indagare:

- **Problemi relativi alla diagnosi** con correzione dei criteri diagnostici troppo restrittivi che non colgono sintomi più sfumati, più frequenti nel sesso femminile.
- **Problemi relativi alla individuazione dei fattori che influenzano decorso ed esito.** Gli studi si basano su disegni naturalistici e non tengono conto del tipo di trattamento ricevuto. Vi deve essere un maggior numero di studi caso-controllo che valuta la specifica risposta di uomini e donne al trattamento.
- **Problemi relativi all'uso di strumenti per valutare adattamento sociale e bisogni non corrisposti.** La maggior parte degli strumenti non sono stati messi a punto per esaminare la relazione tra genere e altri fattori significativi e quindi evidenziare differenze genere-specifiche; non sono in grado di cogliere bisogni specifici per maschi o femmine con schizofrenia, per pianificare interventi genere specifici e valutare i servizi psichiatrici secondo la corrispondenza dei bisogni dei pazienti. Occorre conoscere meglio come differiscono le vite dei pazienti con schizofrenia. Ci si aspetta che le ricerche identifichino specifici fattori di rischio legati ad esiti sfavorevoli clinici e sociali nei pazienti dei due sessi. Questo permetterebbe di valutare programmi di intervento che tengono conto di bisogni genere-specifici.
- **Problemi legati ad un approccio riduzionistico.** La ricerca sulla schizofrenia ha dato una crescente attenzione ai fattori genetici e ormonali. Vi è il pericolo che un'eccessiva enfasi biologica limiti il campo della ricerca che deve invece coprire tutti i settori e investigare fattori genetici, ormonali, ambientali ed i dati epidemiologici all'interno di un modello multifattoriale.

La necessita' di questi ulteriori approfondimenti non ci esime dal chiederci che cosa possiamo fare **da subito** per migliorare l'appropriatezza dei trattamenti rispetto al genere.

La prima cosa è probabilmente quella di far conoscere a tutti gli operatori queste problematiche così scarsamente rappresentate nella trattatistica e nella manualistica del settore psichiatrico.

La consapevolezza che la conoscenza che abbiamo delle patologie psichiatriche e che le linee guida per i trattamenti spesso prescindono dalle problematiche di genere può renderci più attenti ad individualizzare i nostri programmi terapeutici considerando anche questa importante variabile.

REFERENZE

- A.M.A. (1991) *Gender disparities in clinical research*. Journ. of A.M.A.,266
- Ashton H. (1991) *Psychotropic drug prescribing for women*. British J of Psyc,158.
- Baconcini C, Boidi G, Botto G, Ciancaglini P et al (1992) *Le Psicosi Schizofreniche in "Liguria-I risultati di una ricerca"* Regione Lig-.Ed.

- Cameron A et al. (1998) *Sex differences in the use of health care services*. The New England Journal of Medicine, 1678
- Casacchia et al. (1999) *Pattern prescrittivi degli psicofarmaci: differenze fra i sessi*. Giornale It Psic 5,4.
- Goldstein Jm, Santangelo Sl (1993) Gender and mortality in schizophrenia: do women act like men? *Psyc med*, 23.
- Kulkarni J. (1997) *Women and Schizophrenia: a review*. Australian and New Zealand J of Psyc feb, 31.
- Haefner H et al. (1994) *The epidemiology of early schizofrenia: influence of age and gender on onset and early course*. British J Psych, 164.
- Haefner H et al. (1998) *Causes and consequences of the gender differences in age at onset of schizophrenia*. Schizophr. Bull, 24.
- Ibrahim M (1980) *The changing health state of women*. American Jour, of public health, 70.
- Miller I. (1997) *Sexuality reproduction and family planning in women with schizophrenia*. Schizophr bull, 23.
- Petty Rg. (1999) *Prolactin and antipsychotic medication*. Schizophr. Res, 35.
- Piccinelli M.Gomez Homen F. (1997) *Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia*. Who /msa /nam.
- Rahman O. et al. (1994) *Gender differences in adult health*. The gerontological society of America, 34.
- Rosser S (1994) *Gender bias in clinical research :the difference it makes*. London sage ed.
- Ross C. et al (1983) *Distress and the traditional female role*. American Jour of Sociology, 89.
- Russo A. (1990) *Forging research priorities for women mental health*. American psychologist, 45.
- Seeman M. (2000) *Women and schizofrenia*. Medscape women health 5,2.
- Seeman M. (1989) *Neuroleptic prescription for men and women*. Soc Pharm,3.
- Sabo D, Gordon G. (1993) *Men's health and illness: gender, power and the body*. London Sage ed.
- Salokangas R. (1983) *Prognostic implication of the sex of schizophrenic patients*. British J of Psyc.
- UNDP /WHO (1996) *special programm disease and women health project*. WHO.
- Yonkers Kimberly A, et al. (1992) *Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication*. Am. Journ of Psyc,149,5.
- WHO/FRH/WHD (1998) *From women to gende*.
- WHO Geneva (1993) *Psychosocial and mental aspects of women health*.