

# Disturbi dello Spettro Schizofrenico e differenze di genere: risultati di uno studio sugli aspetti clinici e terapeutici in un campione di pazienti ambulatoriali

## *Schizophrenia Spectrum Disorders and sex differences: results of a study on clinical and therapeutical aspects in an outpatient sample*

F. PINNA  
V. MATTANA  
B. CARPINIELLO

Dipartimento di Sanità Pubblica,  
Sezione di Psichiatria,  
Università di Cagliari

### Key words

Sex • Schizophrenia • Treatment •  
Course • Outcome

Corrispondenza: Prof. Bernardo  
Carpiniello, Dipartimento di Sanità  
Pubblica, Sezione di Psichiatria,  
Università di Cagliari, via Liguria 13,  
09125 Cagliari  
Tel. +39 070 480083 -  
Fax +39 070 496295 -  
E-mail: bcarpini@iol.it

### Summary

#### Objective

Literature concerning sex differences in schizophrenia show multiple sex-related differences in the age at onset, symptomatology, neurobiological factors, course of illness, incidence, response to treatment, side-effects and compliance to treatment. As a consequence, models of illness primarily built on male profiles may underestimate specific risk or protective factors; this, in turn, may lead to less effective treatment. The purpose of this study was to examine sex differences in treatment, clinical course and outcome variables in a non-selected, consecutive sample of outpatients with Schizophrenia and related disorders attending a University Community Mental Health Centre.

#### Method

The study population comprised 85 patients (53 male, 32 female), aged  $\geq 18$  years, presenting schizophrenia and related disorders according to DSM-IV criteria. Patients were evaluated by means of a questionnaire concerning socio-demographic, clinical and therapeutic aspects; symptoms, severity of illness and level of functioning were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression (CGI) scale and Global Assessment of Functioning (GAF) scale of DSM-IV, respectively.

#### Results

Females were older and more of them were married than in the male group; furthermore, more females than males had a diagnosis of Schizoaffective disorder (DSM-IV criteria), displaying more affective symptoms than males. Males were more addicted to cigarette-smoking and substance abuse. No significant sex differences were found regarding the use of resources of mental health services. As far as treatment approaches are concerned, we found only minimal sex differences: more men than women were likely to be included in rehabilitation and social programmes, while more women than men were likely to be submitted to psychotherapy (Table I). Furthermore, no significant sex differences were found in the use of classic and atypical neuroleptics, antidepressants, antimanics and benzodiazepines (Tables II, III); prescribed daily doses of antipsychotics were comparable in male and female groups, but more side-effects were reported in females (Fig. 1). Only minimal sex differences were found in symptomatology (Table IV), severity of illness and level of functioning (Fig. 2), using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Clinical Global Impression (CGI) scale and the Global Assessment of Functioning (GAF) scale of DSM-IV, respectively. Moreover, data regarding level of functioning and symptomatology showed more severe negative and positive symptoms and poorer level of functioning in post-menopausal women (Table V).

#### Conclusions

More "affective" symptoms and schizoaffective cases were found among females. Data regarding pharmacological and psychosocial treatments show very slight sex differences, thus confirming that little attention is focused on a "sex-oriented" approach to schizophrenia and related disorders. As expected, data concerning global functioning and severity of illness according to hormonal status in females, showed that advancing age and menopausal status were associated with more severe symptoms and global functioning, thus confirming the possible role of oestrogens as "protective" factors in pre-menopausal women.

## Introduzione

È ormai da tempo riconosciuto che i disturbi mentali si manifestano con modalità diversa nei due sessi. Dai dati della letteratura inerenti la schizofrenia emerge come tra uomini e donne esistano diversità in termini di età di insorgenza della malattia, sintomatologia, decorso, incidenza, fattori neurobiologici, trasmissione familiare, risposta al trattamento, *compliance* e tollerabilità ai farmaci<sup>1,2</sup>.

Molti studiosi sono concordi nell'affermare che l'appartenenza al sesso maschile o femminile influenza l'espressione fenotipica della schizofrenia<sup>3</sup>. I maschi manifestano la malattia più precocemente, con un picco tra i 18 e i 25 anni<sup>4,7</sup>, presentano maggiori disfunzioni premorbuse, con un maggior numero di deficit intellettivi e sociali<sup>4,8,9</sup>, un decorso e un esito complessivamente più severi e disabilitanti<sup>4,7,10,11</sup>. Le donne, invece, tendono ad avere un esordio più tardivo, tra i 25 e i 35 anni e dopo i 45 anni<sup>4,7</sup>, spesso hanno terminato gli studi, hanno più spesso relazioni sentimentali o sono già coniugate; hanno una minore incidenza di sintomi negativi<sup>12-15</sup>, una maggiore prevalenza di sintomi affettivi<sup>4,16,17</sup> e una minore tendenza all'abuso di sostanze ed ai comportamenti antisociali in genere<sup>18,19</sup>. Nel sesso femminile si riscontrerebbero, inoltre, una migliore risposta ai trattamenti<sup>4,20-23</sup>, una maggiore *compliance* ed una più elevata vulnerabilità agli effetti collaterali dei farmaci<sup>3,24</sup>. Da diversi anni la ricerca indaga sulla presenza di specifici fattori di rischio biologici e ambientali nei due sessi. È noto che il cervello femminile, sviluppandosi più rapidamente di quello maschile, è meno vulnerabile durante l'infanzia: ciò potrebbe spiegare il fatto che le donne risultano essere relativamente protette nei confronti delle gravi forme precoci di schizofrenia che si ritiene siano legate ad alterazioni patologiche dello sviluppo cerebrale<sup>25-27</sup>. Inoltre, il normale *pattern* differenziale di sviluppo nei due sessi appare verosimilmente alterato nella schizofrenia, nella quale l'usuale dimorfismo legato al genere appare annullato, soprattutto a livello corticale<sup>3,28</sup>. Anche il fatto che il cervello femminile invecchi in maniera diversa rispetto a quello maschile è importante per spiegare la grande preponderanza di donne tra i pazienti affetti da schizofrenia a esordio molto tardivo. Di particolare interesse sono i dati relativi all'esistenza di un'associazione fra livelli di estrogeni e psicosi, ed ai potenziali effetti positivi degli estrogeni nella cura della schizofrenia. Si discute circa la possibile azione protettiva esercitata dagli ormoni sessuali femminili nei confronti della schizofrenia prima della menopausa, attraverso un'azione specifica da essi esercitata sulla crescita neuronale embrionale e fetale e sullo sviluppo delle reti neurali aminergiche, nonché grazie alla loro azione neuroprotettiva sul cervello adulto<sup>29</sup>; la caduta del livel-

lo di estrogeni in corrispondenza della menopausa, potrebbe essere, di conseguenza, tra i fattori alla base del secondo picco di insorgenza della schizofrenia nelle donne dopo i 45 anni<sup>6,7,30</sup>. L'azione protettiva degli estrogeni nelle donne sarebbe duplice: in epoca prenatale tali ormoni avrebbero un effetto organizzativo e strutturale sullo sviluppo cerebrale, favorendo una maggiore mielinizzazione e, quindi, minore vulnerabilità agli eventi avversi nelle ultime fasi della gravidanza e durante il parto; dalla pubertà si aggiungerebbe un effetto funzionale o attivante, i cui effetti sono diretta conseguenza degli ormoni circolanti, grazie all'azione antagonista degli estrogeni sul sistema dopaminergico, con un'attività "neurolettico-like" di aumento della densità dei recettori dopaminergici D2<sup>6,7,30,31</sup>. Tale effetto neuromodulatore degli estrogeni sarebbe alla base di una miglior risposta ai farmaci nel sesso femminile in età pre-menopausale. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato nelle pazienti più elevati livelli plasmatici di farmaco a parità di peso, età e dosaggio, e si è messo in evidenza che le donne in età fertile necessitano di dosi inferiori dal 20 al 30%, sia nelle fasi di acuzie sia nel mantenimento, almeno fino alla menopausa; più recentemente è stato dimostrato che gli estrogeni inducono un significativo incremento del numero dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2A</sub> e dei trasportatori per la serotonina (SERT)<sup>32,33</sup>.

Partendo da queste premesse, gli obiettivi del presente studio trasversale sono quelli di valutare le differenze di genere in termini di quadro clinico, decorso ed esito in un campione di pazienti ambulatoriali con diagnosi di Schizofrenia o Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri del DSM-IV e di verificarne le modalità di trattamento secondo un approccio "sex-oriented".

## Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta su un campione consecutivo di 85 pazienti, 53 maschi e 32 femmine, di età superiore ai 18 anni, con Disturbi dello Spettro Schizofrenico (con diagnosi principale di Schizofrenia o di Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri del DSM-IV, con o senza altri disturbi psichiatrici in comorbidità), in carico presso il Centro di Salute Mentale della Clinica Psichiatrica dell'Università di Cagliari.

Per il rilevamento dei dati è stata utilizzata una scheda di sintesi individuale dei dati socio-anagrafici ed una scheda di rilevazione dei dati clinico-anamnestici del paziente, appositamente predisposte. Per la valutazione della gravità, del funzionamento globale e per la valutazione clinica sono state utilizzate rispettivamente le seguenti scale: la *Clinical Global Impression* (CGI)<sup>34</sup>, la *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF)<sup>35</sup> e la *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS)<sup>36</sup>. La CGI fornisce un giudizio

globale sistematico che riguarda 3 aree: la gravità della malattia, il miglioramento globale e l'efficacia terapeutica; i punteggi vengono attribuiti dal medico o da un osservatore esterno sulla base del giudizio clinico soggettivo. La *GAF Scale* si articola in 10 livelli, ogni livello è suddiviso in 10 punti che prendono in considerazione il funzionamento psico-sociale e lavorativo del soggetto nella settimana precedente il momento della valutazione, indipendentemente dalla gravità del disturbo psichiatrico; per ogni livello di gravità viene fornita una descrizione di riferimento: punteggi da 81 a 100 indicano non solo l'assenza di psicopatologia, ma anche la presenza di tratti positivi, l'intervallo 71-80 indica la presenza marginale di psicopatologia e di disfunzionalità sociale e l'intervallo 1-70 la presenza di psicopatologia di varia gravità associata a livelli crescenti di disabilità sociale. La PANSS è strutturata in tre sezioni, la scala positiva e la scala negativa, di 7 *item* ciascuna, e la scala di psicopatologia generale di 16 *item*. Tutti i sintomi indagati dalla scala sono definiti in modo analitico e dettagliato; a ciascuno di essi è affiancata una scala numerica di 7 punti per misurare l'espressione della gravità clinica.

Ai fini dell'analisi statistica sono stati utilizzati, a seconda del caso, il test del Chi quadro, il test esatto di Fisher, il test t di Student e l'analisi della varianza a una via (ANOVA). Per tutti i test è stato assunto come livello di significatività il valore di  $p \leq 0,05$  per ipotesi a doppia coda.

## Risultati

### CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche del campione, le differenze di genere sono significative per l'età media, lo stato civile e il titolo di studio. L'età media nei maschi è  $38,2 \pm 9,6$  anni, nelle femmine  $44,2 \pm 15,7$  anni ( $t = -2,193$ ;  $df = 83$ ;  $p = 0,031$ ). Per quanto riguarda lo stato civile, l'88,7% dei maschi e il 68,8% delle femmine è celibe/nubile; il 9,4% dei maschi e il 12,5% delle femmine è coniugato; l'1,9% dei maschi contro il 12,5% delle femmine è separato/divorziato; il 6,3% delle femmine è costituito da vedove ( $\chi^2 = 8,287$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,040$ ). Per quanto concerne il titolo di studio, tra le femmine il 6,3% non ha alcun titolo di studio, il 18,8% ha conseguito la licenza elementare, il 9,4% la licenza media, il 3,1% corsi professionali, il 62,5% il diploma di scuola media superiore; tra i maschi l'11,3% ha la licenza elementare, il 49,1% la licenza media, il 5,7% corsi professionali, il 30,2% il diploma superiore, il 3,8% la laurea ( $\chi^2 = 19,700$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,001$ ). Per quanto riguarda i rapporti di convivenza, l'11,3% dei maschi e il 6,3% delle femmine vive solo. Il

75,5% dei maschi vive con la famiglia d'origine, il 9,4% con la famiglia propria, l'1,9% con amici o parenti, l'1,9% in comunità. Tra le donne il 65,6% vive con la famiglia d'origine, il 25% con la famiglia propria, il 3,1% con amici o parenti. Tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

Andando ad analizzare la condizione professionale, il 13,2% dei maschi ha un'occupazione, il 28,3% non è occupato, il 5,7% è pensionato, il 52,8% è invalido civile. Tra le femmine il 12,5% è occupato, il 25% è senza occupazione, il 6,3% è studente, il 9,4% è pensionato, il 40,6% ha un'invalidità civile, il 6,3% è casalinga. Anche le differenze osservate sul piano occupazionale non sono risultate significative sul piano statistico.

### ABITUDINI DI VITA

Per quanto concerne le abitudini di vita, alcune differenze risultano, invece, statisticamente significative: il 71,7% ( $n = 38$ ) dei maschi contro il 46,9% ( $n = 15$ ) delle femmine ha fumato per almeno un anno ( $\chi^2 = 5,238$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,022$ ); il 60,4% ( $n = 32$ ) dei maschi contro il 37,5% ( $n = 12$ ) delle femmine fuma attualmente ( $\chi^2 = 4,182$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,041$ ). Differenze non significative riguardano, rispettivamente, l'età media d'inizio del fumo,  $16 \pm 4,2$  anni nei maschi e  $20 \pm 4,4$  anni nelle femmine, e il numero medio di sigarette fumate al giorno,  $24,1 \pm 10,9$  nei maschi e  $17,4 \pm 11,4$  nelle femmine. Significative appaiono le differenze di genere relative all'uso attuale di alcolici: il 28,3% ( $n = 15$ ) dei maschi fa uso attualmente di alcolici (vino, birra o superalcolici), contro il 9,4% ( $n = 3$ ) delle femmine ( $\chi^2 = 4,282$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,039$ ). Ugualmente statisticamente significative sono le differenze relative alla positività dell'anamnesi remota per quanto concerne l'uso di droghe, il 23,1% ( $n = 12$ ) dei maschi e il 6,3% ( $n = 2$ ) delle femmine ( $\chi^2 = 4,038$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,044$ ).

### STORIA CLINICA

Non si riscontrano differenze di genere statisticamente significative nell'età d'esordio dei primi disturbi psicopatologici,  $21,2 \pm 8,7$  anni nei maschi e  $23,6 \pm 8,2$  anni nelle femmine, e nell'età relativa al primo trattamento farmacologico,  $24,8 \pm 8,9$  anni nei maschi e  $27,4 \pm 9,4$  anni nelle femmine.

Differenze di genere non significative si riscontrano nel primo servizio/struttura contattato a scopi terapeutici: il 60,3% dei maschi contro il 53,1% delle femmine ha avuto il primo contatto con una struttura/servizio pubblico; il 39,6% dei maschi contro il 46,9% delle femmine ha avuto il primo contatto con una struttura/servizio privato.

Non si riscontrano differenze statisticamente significative per quanto riguarda il numero medio di contatti ambulatoriali negli ultimi dodici mesi,  $20,3 \pm 16,04$  nei maschi contro  $24,6 \pm 18,8$  nelle femmine, e

il numero medio di ricoveri nei due sessi negli ultimi dodici mesi,  $1,5 \pm 0,8$  nei maschi contro  $1,0 \pm 0,0$  nelle femmine.

### TRATTAMENTO

Per quanto riguarda il Programma Terapeutico adottato (Tab. I), il 100% dei pazienti segue un Programma Terapeutico Clinico-Farmacologico, il 9,4% dei maschi e il 34,4% delle femmine segue un Programma di Psicoterapia, il 20,8% dei maschi e il 3,1% delle femmine segue un Programma Riabilitativo, il 50,9% dei maschi e il 31,3% delle femmine segue un Programma Socio-Assistenziale. Le differenze di genere sono risultate significative per quanto concerne il Programma Psicoterapeutico ( $p = 0,004$ ) e il Programma Riabilitativo ( $p = 0,024$ ); ai limiti della si-

gnificatività ( $p = 0,076$ ) le differenze relative al Programma Socio-Assistenziale.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico negli ultimi dodici mesi (Tab. II), non emergono differenze di genere statisticamente significative per quanto concerne la frequenza di casi trattati con antipsicotici tradizionali, antipsicotici atipici, anticolinergici, benzodiazepine, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore.

Ugualmente non significative le differenze di genere relative al dosaggio medio giornaliero negli ultimi dodici mesi di antipsicotici tradizionali (clorpromazina-equivalenti: CPZ-eq), olanzapina, quetiapina e clozapina. Ai limiti della significatività statistica solo le differenze di genere relative al dosaggio medio del risperidone (Tab. III).

Tab. I. Differenze di genere nel Programma Terapeutico. *Therapeutical interventions according to sex.*

Programma terapeutico	Maschi %	Femmine %	$\chi^2$ df = 1 p	
Clinico farmacologico	100	100	-	-
Psicoterapeutico	9,4	34,4	8,123	0,004
Riabilitativo	20,8	3,1	5,115	0,024
Socio assistenziale	50,9	31,3	3,148	0,076

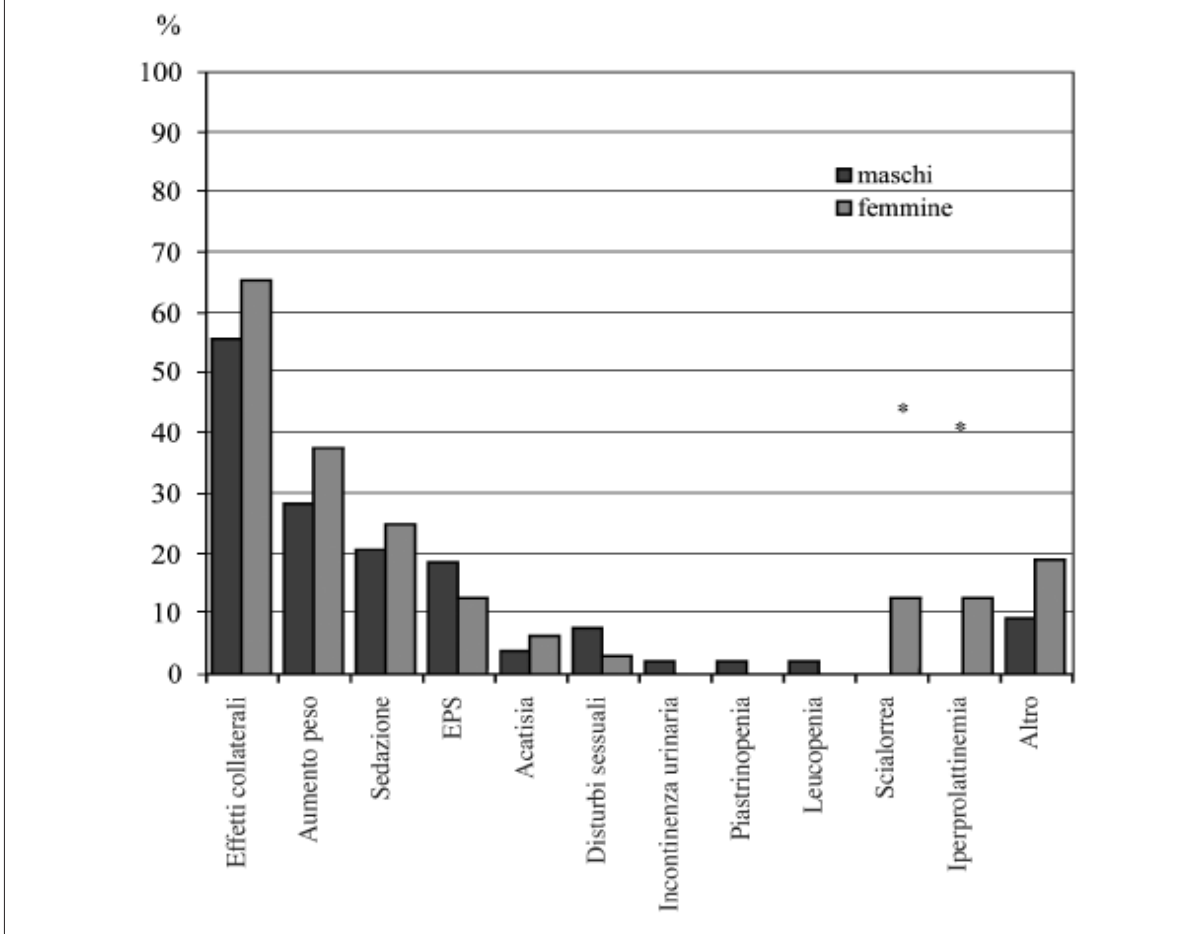
Tab. II. Differenze di genere nel trattamento farmacologico negli ultimi 12 mesi. *Pharmacological interventions during last 12 months according to sex.*

Trattamento farmacologico	Maschi %	Femmine %	$\chi^2$ df = 1 p	
Antipsicotici tradizionali	58,5	50,0	0,582	0,446
Antipsicotici atipici	77,4	78,1	0,007	0,934
- olanzapina	35,8	28,1	0,539	0,463
- quetiapina	11,3	12,5	0,027	0,870
- clozapina	15,1	9,4	0,579	0,447
- risperidone	22,6	34,4	1,392	0,238
Antipsicotici tradizionali + atipici	39,6	28,1	1,155	0,283
Anticolinergici	45,3	40,6	1,176	0,675
Benzodiazepine	69,8	78,1	0,699	0,403
Antidepressivi	30,2	25	0,265	0,607
Stabilizzanti dell'umore	20,8	31,3	1,182	0,277

Tab. III. Differenze di genere nelle dosi medie giornaliere degli antipsicotici tradizionali (CPZ-eq) e degli antipsicotici atipici (mg) negli ultimi 12 mesi. *Mean daily dose of conventional and non-conventional antipsychotics during the last 12 months according to sex.*

Dose media giornaliera	Maschi	Femmine	t	df	p
Antipsicotici tradizionali	460 $\pm$ 416	502 $\pm$ 511	-0,302	45	0,76
Olanzapina	14 $\pm$ 6,5	12 $\pm$ 2,6	0,876	26	0,39
Quetiapina	575 $\pm$ 282	600 $\pm$ 163	-0,158	8	0,88
Clozapina	269 $\pm$ 46	283 $\pm$ 29	-0,505	9	0,625
Risperidone	4,4 $\pm$ 2,3	2,9 $\pm$ 1,6	1,882	22	0,07

Fig. 1. Differenze di genere negli effetti collaterali negli ultimi 12 mesi. *Side effects during the last 12 months according to sex.*



Non sono risultate nel complesso significative le differenze di genere relative agli effetti collaterali riferiti negli ultimi dodici mesi, il 55,6% dei maschi contro il 65,6% delle femmine (Fig. 1).

#### DIAGNOSI E SINTOMATOLOGIA

Esaminando i rapporti tra Genere e Diagnosi secondo i Criteri del DSM-IV le differenze di genere risultano statisticamente significative: il 60,4% (n = 32) dei maschi contro il 37,5% (n = 12) delle femmine ha un disturbo di tipo schizofrenico; il 39,6% (n = 21) dei maschi contro il 62,5% (n = 20) delle femmine ha un disturbo di tipo schizoaffettivo ( $\chi^2 = 4,182$ ; df = 1; p = 0,041).

Il 40,6% (n = 13) delle donne ha un ciclo mestruale regolare, il 37,5% (n = 12) è attualmente in menopausa e, tra queste, solo una è sottoposta a terapia ormonale sostitutiva.

Non si sono riscontrate differenze di genere significative nei punteggi medi alla CGI, pari a  $4,2 \pm 1,1$  nei maschi e  $4,3 \pm 1,1$  nelle femmine. Ugualmente non significative le differenze nei punteggi medi alla CGI

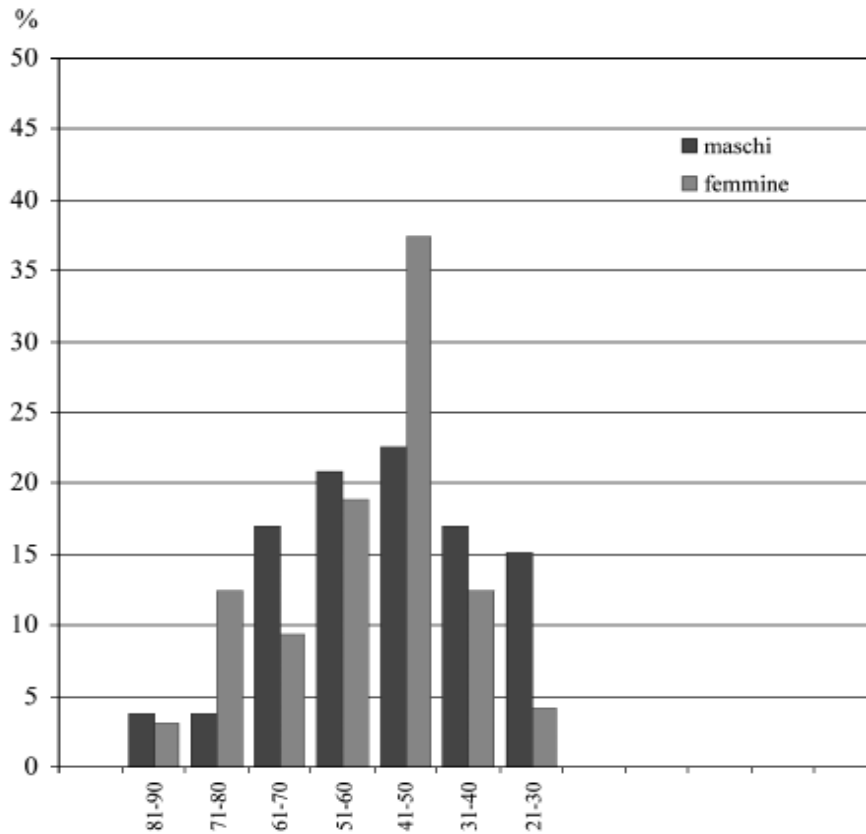
nelle femmine in relazione allo stato menopausale, pari a  $4,7 \pm 1,0$  nelle pazienti in menopausa e  $4,1 \pm 1,2$  in quelle non in menopausa.

Allo stesso modo non sono risultate statisticamente significative le differenze di genere nei punteggi alla GAF (Fig. 2).

Più in particolare, nelle femmine, nei due sottogruppi, in menopausa e non in menopausa, si rilevano differenze ai limiti della significatività nei punteggi medi alla GAF:  $43,5 \pm 18,0$  nelle pazienti in menopausa e  $54,0 \pm 15,2$  in quelle non in menopausa ( $t = 1,795$ ; df = 30; p = 0,083).

Le differenze di genere nei punteggi medi alla PANSS, nelle singole scale e sottoscale, nonché nel punteggio totale (Tab. IV), hanno evidenziato valori ai limiti della significatività statistica nella sottoscala G1 (preoccupazione somatica: p = 0,052) e G3 (sentimenti di colpa: p = 0,065) e valori significativi nella sottoscala G13 (disturbi della volontà: p = 0,020), con punteggi medi più elevati nel sesso femminile.

Fig. 2. Differenze di genere nei punteggi alla GAF. GAF score according to sex.



Inoltre, i punteggi medi alla PANSS nei due sottogruppi, in menopausa e non in menopausa (Tab. V), hanno evidenziato differenze statisticamente significative nell'ambito delle sottoscale P2 (disorganizzazione concettuale:  $p = 0,031$ ), P3 (comportamento allucinatorio:  $p = 0,029$ ), N4 (ritiro sociale passivo/apatico:  $p = 0,004$ ), N6 (mancanza di spontaneità e fluidità al colloquio:  $p = 0,011$ ), N7 (pensiero stereotipo:  $p = 0,009$ ), e nella scala negativa ( $p = 0,022$ ), con punteggi medi più elevati nelle pazienti in menopausa rispetto a quelle non in menopausa; differenze ai limiti della significatività statistica nelle sottoscale P1 (deliri:  $0,071$ ), N5 (difficoltà del pensiero astratto:  $p = 0,099$ ), nella scala positiva ( $p = 0,053$ ) e nel punteggio totale ( $p = 0,051$ ), con punteggi medi più elevati sempre nelle pazienti in menopausa.

## Discussione

I risultati inerenti lo stato civile, con una maggiore percentuale di celibi/nubili tra i maschi rispetto alle

femmine (88,7% vs. 68,8%), una minore percentuale di maschi coniugati, separati/divorziati o vedovi rispetto alle donne (11,3% vs. 31,3%), e un titolo di studio migliore nelle donne (il 62,5% del campione femminile contro il 30,2% del campione maschile ha conseguito il diploma di scuola media superiore), concordano con i dati della letteratura secondo cui nelle donne sarebbero più frequenti i matrimoni e tenderebbero a raggiungere più alti traguardi in ambito scolastico rispetto agli uomini<sup>3</sup>. Ciò può essere spiegato con l'ipotesi, ormai accreditata da numerosi studi, di un esordio più tardivo del disturbo nelle femmine rispetto ai maschi<sup>4-7</sup>, o con l'ipotesi di una minore gravità all'esordio nelle femmine<sup>3</sup>.

I dati inerenti le differenze di genere nell'abitudine al fumo di sigaretta, con una maggiore tendenza al fumo nei maschi rispetto alle femmine, riflettono quanto avviene nella popolazione generale e quanto riscontrato in letteratura<sup>4</sup>. Essendo ormai da tempo riconosciuta l'azione della nicotina sul metabolismo epatico, come induttore del metabolismo ossidativo dei farmaci, la maggiore frequenza di fumatori fra i maschi avvalorata ulteriormente l'ipotesi secondo cui

**Tab. IV.** Differenze di genere nei punteggi medi alle singole scale e sottoscale della PANSS. *Mean scores on PANSS scales and subscales according to sex.*

PANSS	Maschi		Femmine		t df = 83 p	
	media	d.s.	media	d.s.		
P1 deliri	2,17	1,69	1,81	1,47	0,989	0,326
P2 disorganizzazione concettuale	2,23	1,23	2,06	1,76	0,504	0,616
P3 comportamento allucinatorio	1,79	1,51	1,97	1,60	-0,510	0,611
P4 eccitamento	1,47	0,95	1,28	0,73	0,971	0,334
P5 grandiosità	1,42	1,10	1,19	0,59	1,079	0,284
P6 sospettosità/persecuzione	2,38	1,56	1,94	1,32	1,333	0,186
P7 ostilità	1,83	1,09	1,56	1,13	1,082	0,282
N1 appiattimento affettivo	2,45	1,14	2,25	1,54	0,695	0,489
N2 ritiro emozionale	2,58	1,08	2,53	1,70	0,178	0,859
N3 rapporto insufficiente	2,77	1,30	2,41	1,79	1,093	0,277
N4 ritiro sociale passivo/apatico	3,23	1,56	3,09	1,85	0,353	0,725
N5 difficoltà del pensiero astratto	2,81	1,49	2,81	1,82	-0,003	0,997
N6 non spontaneità fluidità colloquio	2,49	1,48	2,50	1,78	-0,026	0,979
N7 pensiero stereotipo	2,04	1,25	2,00	1,59	0,121	0,904
G1 preoccupazione somatica	2,34	1,43	2,97	1,42	-1,970	0,052
G2 ansia	2,94	1,31	3,03	1,49	-0,285	0,777
G3 sentimenti di colpa	1,45	0,84	1,88	1,24	-1,868	0,065
G4 tensione	2,66	1,255	2,61	1,41	0,160	0,873
G5 manierismi posturali	1,43	1,13	1,72	1,22	-1,088	0,280
G6 depressione	2,25	1,24	2,06	1,27	0,653	0,515
G7 rallentamento motorio	1,85	1,23	1,91	1,49	-0,192	0,848
G8 non cooperatività	1,98	1,26	1,81	1,48	0,557	0,579
G9 contenuti del pensiero insoliti	2,47	1,62	2,28	1,57	0,530	0,597
G10 disorientamento	1,34	0,71	1,50	1,16	-0,792	0,431
G11 povertà attentiva	2,11	1,17	2,31	1,26	-0,740	0,462
G12 perdita di giudizio e insight	2,70	1,60	2,59	1,91	0,270	0,788
G13 disturbi della volontà	2,23	1,07	2,88	1,43	-2,382	0,020
G14 scarso controllo degli impulsi	1,87	1,13	1,72	1,14	0,588	0,558
G15 preoccupazione	2,62	1,33	2,88	1,36	-0,839	0,404
G16 ritiro sociale attivo	2,53	1,39	3,03	1,97	-1,373	0,173
SCALA POSITIVA	13,32	6,15	11,81	5,75	1,122	0,265
SCALA NEGATIVA	18,36	6,67	17,56	10,14	0,437	0,664
SCALA PSICOPATOLOGIA GENERALE	34,77	11,09	37,16	12,72	-0,908	0,367
PUNTEGGIO TOTALE	66,53	19,91	66,53	25,37	-0,001	1,000

nei maschi, rispetto alle femmine, andrebbero mediamente utilizzati dosaggi più elevati di farmaco.

Anche i dati relativi all'uso e abuso di sostanze, maggiore nei maschi del nostro studio, concordano con i dati della letteratura dai quali emerge come l'uso di droghe, fra cui alcool, cannabis e oppiacei, frequente in individui che soffrono di schizofrenia, ed associato ad un *outcome* più sfavorevole, è più diffuso tra gli uomini<sup>18,19</sup>, sebbene, a parità di abuso di sostanze, le differenze di *outcome* fra i sessi scompaiano<sup>37</sup>.

Le differenze relative all'età d'esordio dei primi di-

sturbi psicopatologici e all'età relativa al primo trattamento farmacologico, benché statisticamente non significative, dimostrano comunque, anche nel nostro campione, l'esordio più tardivo nelle donne, 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<sup>4-7</sup>. Va peraltro annotato come anche altri studi non abbiano registrato differenze statisticamente significative nell'età d'esordio tra i due sessi per quanto riguarda i vari sottotipi diagnostici, fatta eccezione che per la schizofrenia paranoidea, solo per la quale sarebbe

**Tab. V.** Differenze nei punteggi medi alle singole scale e sottoscale della PANSS in base allo stato di menopausa. *Mean scores on PANSS scales and subscales in females according to menopausal status.*

PANSS	Menopausa		No menopausa		t df = 30 p	
	media	d.s.	media	d.s.		
P1 deliri	2,42	1,676	1,45	1,234	-1,874	0,071
P2 disorganizzazione concettuale	2,92	2,109	1,55	1,317	-2,266	0,031
P3 comportamento allucinatorio	2,75	17,651	1,50	1,318	-2,286	0,029
P4 eccitamento	1,42	0,996	1,20	0,523	-0,810	0,425
P5 grandiosità	1,08	0,289	1,25	0,716	0,765	0,450
P6 sospettosità/persecuzione	2,08	1,443	1,85	1,268	-0,479	0,636
P7 ostilità	1,67	1,435	1,50	0,946	-0,397	0,694
N1 appiattimento affettivo	2,75	1,603	1,95	1,468	-1,443	0,160
N2 ritiro emozionale	3,00	1,477	2,25	1,803	-1,215	0,234
N3 rapporto insufficiente	2,92	2,021	2,10	1,619	-1,259	0,218
N4 ritiro sociale passivo/apatico	4,25	1,712	2,40	1,603	-3,082	0,004
N5 difficoltà del pensiero astratto	3,50	1,977	2,40	1,635	-1,704	0,099
N6 non spontaneità fluidità colloquio	3,50	1,883	1,90	1,447	-2,704	0,011
N7 pensiero stereotipo	2,92	1,975	1,45	0,999	-2,797	0,009
G1 preoccupazione somatica	2,75	1,545	3,10	1,373	0,666	0,510
G2 ansia	3,00	1,206	3,05	1,669	0,090	0,929
G3 sentimenti di colpa	2,00	0,206	1,80	1,281	-0,437	0,665
G4 tensione	2,82	1,250	2,50	1,504	-0,596	0,556
G5 manierismi posturali	1,92	1,564	1,60	0,995	-0,703	0,488
G6 depressione	2,33	1,435	1,90	1,165	-0,934	0,358
G7 rallentamento motorio	2,42	1,621	1,60	1,353	-1,535	0,135
G8 non cooperatività	2,17	1,801	1,60	1,273	-1,043	0,305
G9 contenuti del pensiero insoliti	2,50	1,508	2,15	1,631	-0,604	0,550
G10 disorientamento	1,92	1,443	1,25	0,910	-1,608	0,118
G11 povertà attentiva	2,75	1,288	2,05	1,191	-1,562	0,129
G12 perdita di giudizio e insight	2,75	2,050	2,50	1,878	-0,352	0,727
G13 disturbi della volontà	3,33	1,371	2,60	1,429	-1,426	0,164
G14 scarso controllo degli impulsi	1,92	1,311	1,60	1,046	-0,754	0,457
G15 preoccupazione	2,75	1,288	2,95	1,432	0,397	0,694
G16 ritiro sociale attivo	3,50	1,883	2,75	2,023	-1,041	0,306
SCALA POSITIVA	14,33	7,414	10,30	3,975	-2,011	0,053
SCALA NEGATIVA	22,75	11,161	14,45	8,275	-2,409	0,022
SCALA PSICOPATOLOGIA GENERALE	40,67	11,316	35,05	13,312	-1,219	0,232
PUNTEGGIO TOTALE	77,75	27,333	59,80	22,154	-2,033	0,051

stata riscontrata un'età d'esordio più precoce nei maschi<sup>38</sup>.

Le differenze di genere relative al primo servizio/struttura contattato, pur non essendo statisticamente significative, evidenziano una maggiore tendenza delle femmine a rivolgersi inizialmente a specialisti o a cliniche private (46,9% vs. 39,6%), e una maggiore tendenza negli uomini ad avere un primo contatto con strutture psichiatriche pubbliche (ospedaliere o ambulatoriali) (60,4% vs. 53,1%): ciò concorda con i dati della letteratura che spiegano tale fe-

nomeno con l'ipotesi di una maggiore gravità del disturbo all'esordio negli uomini, in cui sarebbero più gravi i disturbi del comportamento<sup>16 17</sup>.

Le differenze di genere relative al numero medio di contatti ambulatoriali con il servizio negli ultimi dodici mesi (20,3 nei maschi contro 24,59 nelle femmine), non sono statisticamente significative: tale dato concorda solo in parte con i dati di letteratura, i quali riportano sia una richiesta di visite ambulatoriali superiore nei pazienti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile, sia l'assenza di differen-

ze nei *patterns* di utilizzo dei servizi fra uomini e donne<sup>26 27 39</sup>.

Per quanto riguarda il Programma Terapeutico adottato, la maggiore frequenza di interventi psicoterapici nelle pazienti psicotiche da noi riscontrato, potrebbe essere il riflesso di una loro maggiore disponibilità, rispetto ai pazienti psicotici maschi, a tale tipo di interventi.

Il dato relativo ai programmi riabilitativi (la quasi totalità dei pazienti del nostro campione che ne usufruiscono appartiene al sesso maschile), sembra riflettere la maggiore disabilità che in letteratura viene attribuita ai disturbi psicotici nel genere maschile<sup>10</sup>. È peraltro documentato come nel genere femminile siano riscontrabili meno bisogni di cura, sia di tipo clinico che psicosociale<sup>39 40</sup>, e che le donne sono meno rappresentate nei programmi di cura intensiva mirati al recupero delle competenze sociali: è infatti meno facile che esse ricevano trattamenti riabilitativi e psicologici, mentre tendono ad avere un maggior supporto socio-assistenziale; sono, inoltre, meno frequentemente avviate a programmi di *training* educativo e occupazionale e meno rappresentate negli inserimenti lavorativi<sup>3 31</sup>.

Le differenze di genere relative al trattamento farmacologico effettuato negli ultimi 12 mesi non risultano, nel complesso, statisticamente significative nel nostro campione. Ciò potrebbe essere il riflesso, in parte, dell'assenza di linee guida specifiche per i due sessi nel trattamento della schizofrenia e di una scarsa attenzione alle implicazioni delle differenze di genere sugli effetti dei trattamenti. Essi peraltro sono in disaccordo con alcuni dati di letteratura, relativi a paesi anglosassoni, i quali riportano dosi giornaliere di neurolettici superiori nei maschi<sup>41</sup>. Tale discrepanza, peraltro, potrebbe ascrivere a diverse modalità nei *patterns* prescrittivi in paesi differenti.

Le differenze di genere relative agli effetti collaterali riferiti negli ultimi dodici mesi, pur non essendo nel complesso statisticamente significative, rivelano una maggiore tendenza femminile ad accusare effetti collaterali, conformemente a quanto riscontrato in letteratura<sup>24 42</sup>. La maggiore vulnerabilità delle donne sembrerebbe dovuta a diverse componenti: il fatto che concentrazioni più elevate dei farmaci raggiungono i siti d'azione, il rafforzamento del blocco dopaminergico da parte degli estrogeni, un più prolungato deposito dei neurolettici a livello del tessuto adiposo (in genere relativamente più sviluppato nelle femmine), la più alta prevalenza di reazioni di tipo immunologico e il maggiore rischio di interazioni con altri farmaci, legato alle più elevate probabilità di malattie concomitanti nelle donne<sup>42</sup>.

Per quanto concerne la valutazione psicopatologica, i dati da noi raccolti non rivelano sostanziali diffe-

renze di genere, come rivelano i valori medi pressoché sovrapponibili nei punteggi totali e alle scala positiva e negativa, nonché alla scala psicopatologica generale della PANSS; anche l'analisi per singoli *items* non ha posto in luce significative differenze, tranne una tendenza a valori maggiori per il sesso femminile in alcuni *items* inerenti la sfera affettiva (preoccupazione ipocondriaca e idee di colpa) e conativa (disturbi della volontà). Tali dati sono in accordo con alcune evidenze di letteratura più recenti, che indicano una sovrapposizione dei punteggi per *items* e fattori della PANSS nei due sessi<sup>43 44</sup>, ma allo stesso tempo non confermano la asserita maggiore incidenza nella sintomatologia negativa a carico dei maschi<sup>13-15</sup>. Peraltro, la maggiore frequenza diagnostica dei disturbi schizoaffettivi e di alcuni *items* "affettivi" nel genere femminile, riscontrata nel nostro campione, sembrerebbe in qualche misura in accordo con la maggiore frequenza di sintomi affettivi nelle donne riportata in letteratura<sup>4 16 17</sup>. Nel complesso i nostri risultati inerenti il funzionamento globale e la gravità del quadro clinico nelle donne sulla base dello status ormonale (essere o meno in menopausa), concordano con i dati della letteratura secondo cui, con l'avanzare dell'età, e con il sopraggiungere della menopausa, nelle donne ci sarebbe un progressivo peggioramento del quadro clinico e del funzionamento globale<sup>6 7</sup>. Tali modificazioni in funzione dell'età non riguarderebbero, infatti, gli uomini; verrebbe pertanto confermata l'ipotesi che le manifestazioni della schizofrenia, meno debilitanti nelle donne nel corso dei primi 10 anni di malattia, in seguito peggiorano fino a diventare pressoché sovrapponibili, in termini di gravità, a quelle osservate nei pazienti di sesso maschile, in rapporto alla supposta azione degli estrogeni sul sistema dopaminergico e serotoninergico e alle differenze fra uomini e donne in termini di processi degenerativi cerebrali e di diminuzione dei recettori dopaminergici D2 a livello cerebrale<sup>3 32 33</sup>.

## Conclusioni

Il presente studio, pur nella limitatezza del campione studiato, rappresenta un'ulteriore conferma di quanto ancora si sia lontani dal considerare il trattamento della schizofrenia in una prospettiva di genere, dando il giusto peso ai bisogni specifici dei due sessi. Mettere in evidenza 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.

## Bibliografia

- 1 Seeman MV. *Women and schizophrenia*. Medscape Womens Health 2000;5:2.
- 2 Nasser EH, Walders N, Jenkins JH. *The experience of schizophrenia: what's gender got to do with it? A critical review of the current status of research on schizophrenia*. Schizophr Bull 2002;28:351-62.
- 3 Castle DJ, McGrath J, Kulkarni J. *Donne e Schizofrenia*. Raffaello Cortina Editore 2001.
- 4 Leunmg A. *Sex differences in schizophrenia, a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand 2000;401(Suppl):3-38.
- 5 Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A. *Gender differences in schizophrenia. A literature review*. Actas Esp Psiquiatr 2000;28:178-85.
- 6 Riecher-Rossler A, Hafner H. *Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry*. Acta Psychiatr Scand 2000;407(Suppl):58-62.
- 7 Hafner H. *Gender differences in schizophrenia*. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl 2):17-54.
- 8 Mueser K, Bellack A, Morrison R, Wixted JT. *Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skills and domains of functioning*. J Psychiatr Res 1990a;24:51-63.
- 9 Goldstein JM, Seidman LJ, Santangelo S, Knapp P, Tsuang MT. *Are schizophrenic men at higher risk for developmental deficits than schizophrenic women? Implications for adult neuropsychological functions*. J Psychiatr Res 1994;28:483-9.
- 10 Carpinello B, Carta MG. *Disability in schizophrenia. Intrinsic factors and prediction of psychosocial outcome. An analysis of literature*. Epidemiol Psichiatr Soc 2002;11:45-58.
- 11 Usall J, Ochoa S, Araya S, Marquez M, NEDES Group (Assessment Research Group in schizophrenia). *Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample*. Eur Psychiatry 2003;18:282-4.
- 12 Moriarty PJ, Lieber D, Bennet A, White L, Parrella M, Harvey PD, et al. *Gender differences in poor outcome patients with life-long schizophrenia*. Schizophr Bull 2001;27:103-13.
- 13 Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, et al. *Gender differences in premorbid cognitive performance in a national cohort of schizophrenic patients*. Schizophr Res 2000;45:185-90.
- 14 Roy MA, Maziade M, Labbe A, Merette C. *Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Res 2001;47:141-7.
- 15 Bottlender R, Jager M, Groll C, Strauss A, Moller HJ. *Deficit states in schizophrenia and their association with the length of illness and gender*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251:272-8.
- 16 Childers S, Harding C. *Gender, premorbid social functioning and long-term outcome in DSM-III-schizophrenia*. Schizophr Bull 1990;16:309-18.
- 17 Shtasel D, Gur R, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC. *Gender differences in the clinical expression of schizophrenia*. Schizophr Res 1992;7:225-31.
- 18 Regier D, Farmer M, Rae D, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study*. JAMA 1990;264:2511-8.
- 19 Ayuso-Gutierrez J, Del Rio Vega J. *Factors influencing relapse in the longterm course of schizophrenia*. Schizophr Res 1997;28:199-206.
- 20 Seeman MV. *Interaction of sex, age and neuroleptic dose*. Compr Psychiatry 1983;24:125-8.
- 21 Seeman MV, Lang M. *The role of estrogens in schizophrenia gender differences*. Schizophr Bull 1990;16:185-95.
- 22 Seeman MV. *Gender differences in treatment response in schizophrenia*. In: Seeman MV, editor. *Gender and Psychopathology*. Washington: American Psychiatric Press 1995, p. 227-51.
- 23 Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. *A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women*. Schizophr Res 1996;20:247-52.
- 24 Seeman MV. *Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs*. Am J Psychiatry 2004;11:324-33.
- 25 Jablensky A, Cole S. *Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation*. Br J Psychiatry 1997;170:234-40.
- 26 Baroncini C, Boidi G, Botto G, Ciancaglini P. *Le Psicosi Schizofreniche in Liguria. I risultati di una ricerca*. Regione Lig-Ed 1992.
- 27 Pancheri P, Specca A. *La Schizofrenia, differenze di genere*. Ital J Psychopathol 1999;5:375-89.
- 28 Goldstein JM, Seidman LJ, O'Brien LM, Horton NJ, Kennedy DN, Makris N, et al. *Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:154-64.
- 29 Rao ML, Kolsch H. *Effects of estrogen on brain development and neuroprotection implications for negative symptoms in schizophrenia*. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl 2):83-96.
- 30 Hafner H, Maurer K, Loffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Hambrecht M, et al. *The ABC schizophrenia study: a preliminary overview of the results*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:380-6.
- 31 Boidi G. *La schizofrenia e la differenza di genere*. In: Atti del gruppo di lavoro "Medicina Donna Salute", Roma, Dipartimento Pari Opportunità 2001;3.
- 32 Fink G, Sumner B, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. *Sex steroid control of mood, mental state and memory*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998;25:764-5.
- 33 Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen JK. *Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory*. Behav Brain Res 1999;105:53-68.
- 34 Guy W. *Clinical Global Impression (CGI). ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Revised 1976:217-22. NIMH Publ No (Adm). Rockeville, Maryland: Chief Psychopharmacol Res Branch NIMH: 76-338.
- 35 American Psychiatric Association. *Global Assessment of functioning scale (GAF). Asse V*. In: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Press 1994.
- 36 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull 1987;13:261-76.

- <sup>37</sup> Gearon JS, Bellack AS. *Sex differences in illness presentation, course, and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients*. Schizophr Res 2000;43:65-70.
- <sup>38</sup> Salokangas RK, Honkonen T, Saarinmen S. *Women have later onset than men in schizophrenia, but only in its paranoid form. Results of the DPS project*. Eur Psychiatry 2003;18:274-81.
- <sup>39</sup> Thornicroft G, Leese M, Tansella M, Howard L, Toulmin H, Herran A, et al. *Gender differences in living with schizophrenia. A cross-sectional European multi-site study*. Schizophr Res 2002;57:191-200.
- <sup>40</sup> Ochoa S, Usall J, Haro JM, Araya S, Autonell J, Busquets E, Gost A, Grupo Nedes. *Comparative study of the needs of patients with schizophrenia*. Actas Esp Psiquiatr 2001;29:165-71.
- <sup>41</sup> Salokangas RK. *Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia*. Schizophr Res 2004;66:41-9.
- <sup>42</sup> Seeman MV. *Schizophrenic men and women require different treatment programs*. J Psychiatr Treat Eval 1994;5:143-8.
- <sup>43</sup> Hayashi N, Igarashi Y, Yamashina M, Suda K. *Is there a gender difference in a factorial structure of the positive and negative syndrome scale? A test by structural equation modeling*. Psychopathology 2002;35:28-35.
- <sup>44</sup> Usall J, Ochoa S, Araya S, Gost A, Busquets E, Grupo NEDES. *Symptomatology and gender in schizophrenia*. Actas Esp Psiquiatr 2000;28:219-23.